

Importancia de la autoinmunidad inducida por SARS-CoV-2 y desarrollo de enfermedades autoinmunes post-vacunación

Importance of autoimmunity induced by SARS-CoV-2 and development of post-vaccination autoimmune diseases

Nathalie Montaño-Armendáriz,¹ Yessica Zamudio-Cuevas,² Javier Fernández-Torres,² Karina Martínez-Flores,² Iván Alejandro Luján-Juárez¹

Abstract

SARS-CoV-2, a virus belonging to the large family of coronavirus, aroused great interest following the outbreak of this new strain reported in 2019, in Wuhan China. Its clinical spectrum is highly variable, ranging from a self-limited disease to an acute respiratory distress syndrome with systemic clinical manifestations (COVID-19), in which the immune system plays a key role in the pathophysiology of this disease and in its severity; several studies show the prevalence of some autoimmune markers suggesting that they may lead to autoimmune states. The most important strategy worldwide to protect the population was the development of vaccines to induce immunity to severe COVID-19; however, vaccines have also been shown to have the ability to produce autoimmune states in a small percentage of the world's population; nevertheless, the best strategy remains vaccination. The aim of this review is to show the current overview of the mechanisms of SARS-CoV-2-induced autoimmunity and post-vaccination for a better understanding and identification of these in the population. Publications from 2019 to 2022 were reviewed in PubMed as the primary search source.

Keywords: COVID-19; Severity; Autoimmunity; Vaccination; Molecular mimicry

Resumen

El SARS-CoV-2, un virus perteneciente a la gran familia de los coronavirus despertó gran interés después del brote de la nueva cepa reportada en 2019, en Wuhan, China. Las manifestaciones clínicas son variables: desde enfermedad con curación espontánea hasta síndrome de dificultad respiratoria aguda, con alteraciones clínicas sistémicas (COVID-19), donde el sistema inmunitario tiene participación importante en la fisiopatología de la enfermedad y su gravedad. Diversos estudios demuestran la prevalencia de algunos marcadores autoinmunes, lo que sugiere que pueden conducir a estados de autoinmunidad. La estrategia más importante a nivel mundial para proteger a la población fue el desarrollo de vacunas para inducir inmunidad frente al COVID-19 grave; sin embargo, se ha demostrado que tienen la capacidad de producir estados autoinmunitarios en un pequeño porcentaje de la población; no obstante, siguen siendo la mejor estrategia de tratamiento. El objetivo de esta revisión es mostrar el panorama actual de los mecanismos de autoinmunidad inducidos por SARS-CoV-2 y la post-vacunación, para una mejor comprensión e identificación en la población. Se revisaron las publicaciones de 2019 a 2022 en PubMed como fuente principal de búsqueda.

Palabras clave: COVID-19; Gravedad; Autoinmunidad; Vacunación; Mimetismo molecular

¹Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan, Jalisco, México.

²Laboratorio de Líquido Sinovial, Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra", Ciudad de México, México.

Correspondencia:

Iván Alejandro Luján Juárez
alejandro93ilj24@gmail.com

Recibido: 26-07-2022

Aceptado: 23-10-2022

DOI: 10.29262/ram.v69i2.1153

Introducción

En 2019, en la ciudad de Wuhan, China, surgió el brote de una nueva cepa de coronavirus denominada síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), declarado "Emergencia Sanitaria Internacional" el 30 de enero de 2020, para posteriormente reconocerse como pandemia a inicios de marzo del mismo año por la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹ El SARS-CoV-2 es un virus perteneciente a la familia de los coronavirus, caracterizado por una bicapa lipídica y ARN monocatenario.² La enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19) puede generar diversas manifestaciones clínicas (fiebre, mialgias, astenia, adinamia y anosmia, que se supera con tratamiento sintomático), desde una enfermedad con curación espontánea, o bien, evolucionar a neumonía grave, que resulta en síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y requerir ventilación mecánica, con riesgo de sepsis e insuficiencia multiorgánica.³ Actualmente, la estrategia más importante a nivel mundial para combatir la COVID-19 grave es la vacunación. A partir del 6 de septiembre de 2021, el 40% de la población mundial reportó haber recibido al menos una dosis de la vacuna contra esta enfermedad.⁴ Las vacunas contra la COVID-19 comúnmente aplicadas en todo el mundo son de las marcas comerciales: Pfizer-BioNTech, Moderna®, Johnson & Johnson® y Astra Zeneca®.⁵

Con el surgimiento de esta emergencia sanitaria se han presentado dos escenarios clínicos en cuanto a enfermedades autoinmunitarias: uno inducido propiamente por el SARS-CoV-2 y el otro post-vacunación. Los estudios recientes sugieren que la miocarditis, trombocitopenia trombótica inmunitaria, vasculitis por IgA, entre otras enfermedades autoinmunitarias, pueden desencadenarse por las vacunas contra la COVID-19 en pacientes predispuestos.^{4,5}

Los mecanismos para adquirir autoinmunidad luego de la infección por SARS-CoV-2 incluyen: "mimetismo molecular" y "activación de espectadores"; es decir, la infección conduce a la activación del antígeno.^{3,6} La aparición de enfermedades autoinmunitarias pueden originarse por diversos factores, mediante un estado de hiperestimulación del sistema inmunitario, donde los virus representan un factor de riesgo para adquirir autoinmunidad.⁷

Patogenia del virus

El SARS-CoV-2 es un virus que pertenece a la familia *Coronaviridae*, del género *Betacoronavirus*.⁸ Los coronavirus reciben su nombre debido a su aspecto, al microscopio electrónico exhiben en su envoltura una corona solar, debido a las proteínas de su superficie.⁹ Estos virus miden de 80-160 nm de diámetro, con una envoltura de bicapa lipídica que contiene ARN monocatenario (ARNmc).^{8,9} El genoma del virus codifica 5 proteínas estructurales: glucoproteína S (espiga), proteína E (envoltura), proteína M (membrana), proteína N (nucleocápside) y hemaglutinina-esterasa (HE); sin embargo, las que tie-

nen participación relevante son la N y S: la primera promueve el desarrollo de la cápside y la segunda ayuda en la unión del virus con la célula del hospedero, respectivamente.^{9,10}

La proteína S, a su vez, cuenta con dos subunidades, la S1 que se enlaza directamente con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en las células del huésped,¹¹ que se expresa en diversas células de distintos órganos, y confiere su capacidad para afectar a múltiples sistemas;¹² mientras que la subunidad S2 regula la fusión de membranas entre el virus y la célula del hospedero.

Después de unirse al receptor ACE2 en la célula diana, la serina proteasa transmembranal escinde la proteína espiga, y de esta forma se activan los trímeros de la subunidad S2 para fusionar las bicapas lipídicas virales y del huésped, liberando el complejo de ribonucleoproteína viral en la célula.^{9,11,12}

La infección puede ser leve o asintomática en un 80-90% de los pacientes que contraen el virus, y las principales manifestaciones clínicas son síntomas respiratorios.¹³ Además, están implicados mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos. Los macrófagos, neutrófilos y células dendríticas son importantes en la defensa temprana, donde estas últimas son las principales inductoras de la respuesta mediada por interferón tipo I, limitando la replicación y la activación inmunitaria sistémica frente al virus.

Mecanismos de autoinmunidad inducidos por virus

Las enfermedades autoinmunes se originan por una respuesta inmunitaria aberrante, cuando no existe reconocimiento del propio organismo. Actualmente se han identificado más de 80 tipos de trastornos autoinmunitarios.¹⁴ Dentro de los factores que contribuyen con la respuesta inmunitaria se encuentran la genética, la edad y el medio ambiente. Los virus y las bacterias son los principales patógenos infecciosos desencadenantes ambientales de la autoinmunidad.¹⁵

Los agentes patógenos pueden contener elementos similares en aminoácidos, secuencias o estructura del autoantígeno, y funcionan como "autoimitador" a través de "mimetismo molecular". También, células linfocíticas ó linfocitos T o B que se activan en respuesta al patógeno, reaccionan de forma cruzada consigo mismos y provocan daños directos y mayor activación del sistema inmunitario.¹⁶ Otro mecanismo hipotético es la activación del "espectador", cuando una respuesta inmunitaria antiviral no específica e hiperreactiva genera un entorno proinflamatorio localizado junto con la liberación de autoantígenos del tejido dañado. Estos autoantígenos se absorben y son presentados por una célula presentadora de antígenos para estimular a las células T que antes no respondían, desencadenando la autoinmunidad.¹⁷

Otro mecanismo de autoinmunidad es la "propagación de epítomos", en el que la infección viral desencadena la liberación de más autoantígenos y la activación *de novo* de células autorreactivas, que en consecuencia se propagan para dirigirse a autoepítomos adicionales.¹⁸ **Figura 1**

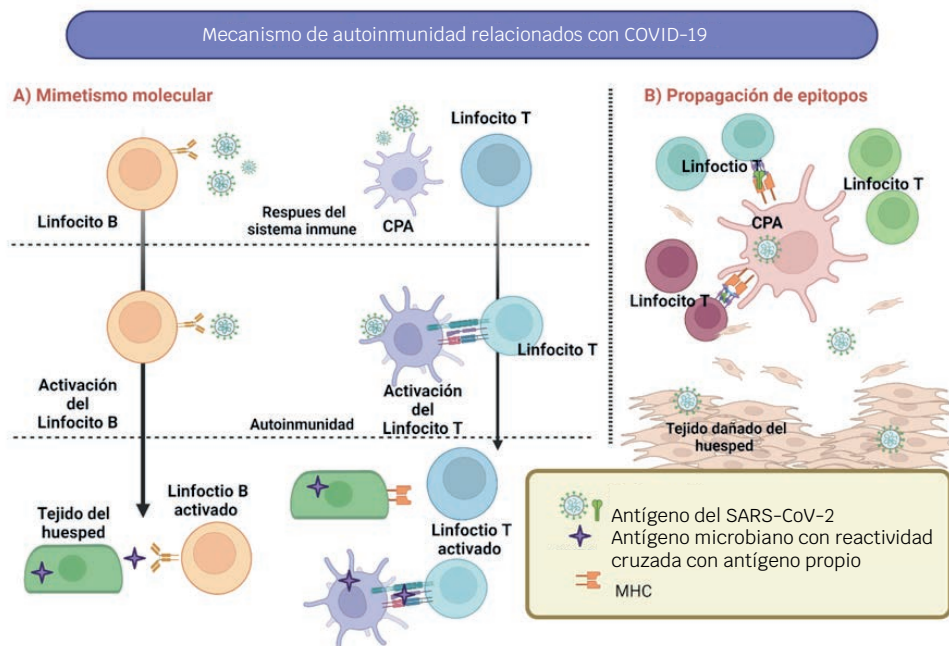


Figura 1. Mimetismo molecular como mecanismo de autoinmunidad y propagación de epítomos: A) modelo de “mimetismo molecular” que produce autoinmunidad, y B) “Propagación de epítomos”: la infección viral persistente genera daño tisular, con subsiguiente liberación de autoantígenos, mientras las CPA captan y presentan el autoantígeno a los linfocitos T autorreactivos no específicos que conducen a la autoinmunidad.

Forma adaptada “mimetismo molecular” por BioRender.com (2020)

Autoinmunidad y SARS-CoV-2

Diversos estudios sugieren que la autoinmunidad también puede estar implicada en la patogenia de la COVID-19. Se ha propuesto que la infección por coronavirus puede inducir la función de células T autorreactivas, activación policlonal de células B y producción de autoanticuerpos.⁷ Estas respuestas autoinmunitarias pueden originarse a través de dos mecanismos principales: 1) capacidad del virus para inducir la hiperestimulación del sistema inmunitario y 2) mimetismo molecular.¹⁹ **Figura 2**

Los hallazgos en investigaciones recientes identificaron homología primaria en la secuencia de hexapéptidos y heptapéptidos entre humanos y componentes del SARS-CoV-2.^{7,19} Un estudio cuantificó hexapéptidos y heptapéptidos de la glicoproteína S del SARS-CoV-2, que representa uno de los antígenos principales del virus y proteomas de mamíferos, estableciéndose un péptido común masivo en humanos que manifiestan alteraciones después de la infección por SARS-CoV-2.²⁰ La inmunidad adquirida que se produce luego de la enfermedad genera anticuerpos que interactúan con moléculas comunes entre los patógenos y componentes propios, y de esta forma contribuye fácilmente con el mimetismo molecular y la producción de autoanticuerpos.^{15,16,19}

El estudio de Woodroff y Cols, efectuado en pacientes sin antecedentes de autoinmunidad previa y con COVID-19 grave, determinó diversos marcadores serológicos para enfermedades autoinmunitarias reumáticas, y encontró que el 44% de los casos tenía valores positivos de anticuerpos an-

tinucleares (ANA), títulos altos de IgG-anti-ribonucleoproteína (RNP), anti-centrómoro en 2 de 22 pacientes ANA+ y factor reumatoide positivo. El 59% de los pacientes del estudio reportaron ANA+ y anticuerpos autorreactivos positivos. También señaló que la autorreactividad puede relacionarse con la concentración de proteína C reactiva (PCR).²¹ En otro estudio se evaluó la determinación de antifosfolípidos (por sus siglas en inglés aPL) en pacientes críticos y se observó que el 52.6% tenía concentraciones séricas elevadas de anticardiolipina, y que podrían estar implicados con la exacerbación del estado de hipercoagulabilidad.²² Zhang y Cols. encontraron asociación entre el síndrome antifosfolípido (SAF) y el estado de hipercoagulabilidad en pacientes con COVID-19 con anticuerpos antifosfolípidos positivos. Se ha demostrado que el 47% de los pacientes con COVID-19 grave pueden producir anticuerpos anti-beta2-glicoproteína (B2GPI) o anticardiolipina (aCL); adicionalmente, los casos graves *versus* moderados pueden expresar mayor producción de este tipo de anticuerpos.²³

Se ha propuesto que la manifestación de COVID-19 grave, donde el daño principal se produce en el sistema respiratorio, también se debe al gran intercambio de péptidos de la glicoproteína S del virus y las proteínas relacionadas con el surfactante pulmonar (la mayor parte de estos péptidos tienen potencial inmunológico).²⁴ Del mismo modo, se han asociado concentraciones altas de autoanticuerpos séricos específicos en neumocitos tipo 2 altamente citotóxicos.²⁵

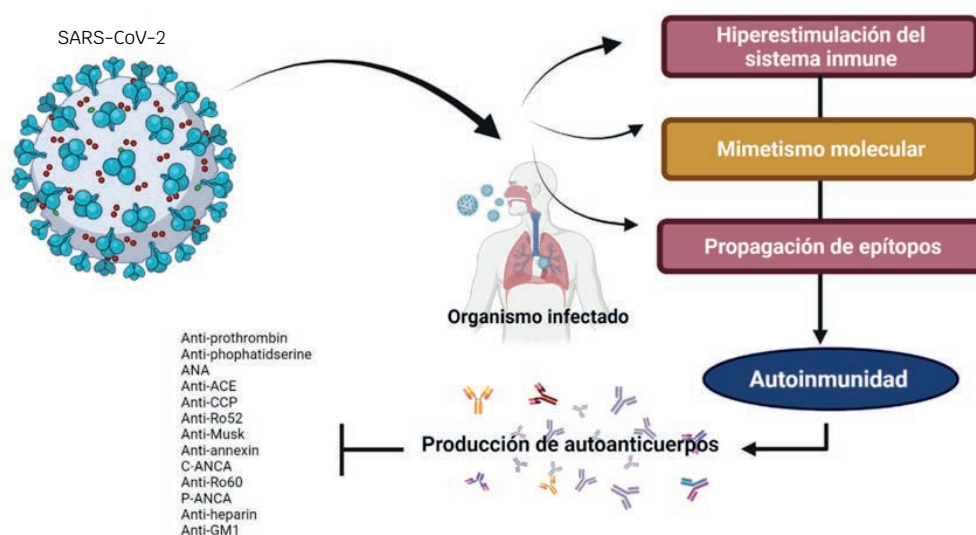


Figura 2. Componentes del virus SARS-CoV-2. Se muestra el virus SARS-CoV-2 con sus proteínas de superficie y mecanismos de producción de autoanticuerpos. Se indican algunos autoanticuerpos detectados en pacientes que contrajeron la infección.

Forma adaptada "componentes del virus Sars-CoV-2r" por BioRender.com (2020)

Enfermedades autoinmunitarias asociadas con COVID-19

En diversos estudios se ha encontrado elevada prevalencia de marcadores autoinmunitarios, lo que sugiere que la enfermedad por SARS-CoV-2 es capaz de inducir mecanismos de autoinmunidad.^{7,26} La fisiopatología de la COVID-19 ha demostrado que en los pacientes genéticamente predispuestos pueden manifestarse o exacerbarse las enfermedades autoinmunitarias.²⁶ Una innumerable evidencia ha mostrado que los polimorfismos de IL-6 contribuyen con la susceptibilidad del virus en poblaciones y etnias específicas.^{26,27}

Se ha planteado la hipótesis de los virus como factores desencadenantes de autoinmunidad, que estimulan la activación aberrante de la respuesta inmunitaria innata y adquirida, con aumento de la síntesis de citocinas, principalmente TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 e IL-18 en individuos genéticamente predispuestos.^{25,27}

En pacientes con SARS-CoV-2 y lupus eritematoso sistémico (LES) se determinó que el diagnóstico de nueva aparición o exacerbación de esta última representa un reto, debido a la similitud de manifestaciones clínicas. Un estudio que evaluó esta relación informó que del 75% de mujeres con media de edad de 48 años, 5 casos tenían antecedentes de LES, 37.5% reportó derrame pleural, trombocitopenia grave ($< 50,000/\mu\text{L}$) resistente al tratamiento y 3 casos tuvieron nefritis lúpica. El tratamiento de primera línea consistió en glucocorticoides, independientemente del tipo y severidad de la enfermedad; sin embargo, solo fue exitoso en 2 pacientes y el resto requirió otro tipo de fármacos para el control de LES (la actividad hematológica fue la principal manifestación resistente al tratamiento de referencia).²⁸

Incluso se han reportado complicaciones neurológicas que aparecen al mismo tiempo que la infección respiratoria

aguda por SARS-CoV-2, además de trastornos posinfecciosos: encefalitis y síndrome de Guillain-Barré, a menudo sensibles a inmunoterapia.²⁹

El síndrome de Guillain-Barré es una polirradiculoneuropatía relacionada con diversas infecciones virales, recientemente se han descrito algunos reportes de casos asociados con infección por SARS-CoV-2. Luigi Gilgi y *Cols.* reportaron los hallazgos de un caso de síndrome de Guillain-Barré y señalaron que puede manifestarse, incluso, después de padecer una infección paucisintomática, así como una tormenta de citocinas y asociarse con HLA.³⁰

En otro estudio encontraron asociación entre COVID-19 y síndrome de Guillain-Barré. Se identificaron síntomas similares en los casos de síndrome de Guillain-Barré sin COVID-19, se consideró un patrón desmielinizante en el 50%, el líquido cefalorraquídeo demostró disociación albuminocitológica en el 76% y los anticuerpos antigangliósidos (antiGM1) estuvieron ausentes en 15 de 17 pacientes. El tratamiento consistió en inmunoglobulina IV, con resultados satisfactorios después de 8 semanas de iniciar los síntomas.³¹

Vacunación contra el SARS-CoV-2

En la actualidad, más de 250 grupos de investigación desarrollan vacunas contra el SARS-CoV-2 en todo el mundo, la mayor parte de los biológicos tiene como objetivo conseguir una respuesta inmune contra la proteína S del SARS-CoV-2.³⁶

Las organizaciones de salud de todo el mundo han llegado a la conclusión que la vacunación generalizada en todos los países es inevitable para sobrevivir a esta pandemia. Se han aprobado varias vacunas con base en ensayos controlados aleatorizados doble ciego, que iniciaron en diciembre de 2020. Las vacunas aprobadas incluyen dos biológicos basados

en ARN mensajero (ARNm), que codifican para el antígeno de la proteína S del SARS-CoV-2. Este ARNm es encapsulado en nanopartículas lipídicas: Comirnaty (BNT162b2, Pfizer-BioNTech) y Spikevax mRNA-1273 (Moderna). Las otras dos vacunas son un vector adenoviral recombinante de chimpancé que codifica la glicoproteína S del SARS CoV-2 llamada Vaxzevria (ChAdOx1 nCov-19, AstraZeneca), y un vector de adenovirus recombinante tipo 26 que codifica la proteína S del SARS-CoV-2 (Ad26.COV-2. S).³²

Los antígenos del SARS-CoV-2 se presentan a los linfocitos T cooperadores, a través de las células presentadoras de antígenos; los linfocitos T cooperadores, a su vez, activan a los linfocitos B, que mediante la activación de sus diferentes vías de señalización proliferan y se diferencian en células plasmáticas o células de memoria con receptores de unión de alta afinidad para el antígeno del SARS-CoV-2 original. Las células plasmáticas secretan receptores específicos para SARS-CoV-2 en forma de anticuerpos IgM, IgG o IgA. La neutralización mediada por anticuerpos ocurre cuando estos se unen a los antígenos del SARS-CoV-2 y evitan la interacción del virus, además de su entrada a las células huésped cuando ocurre la infección.³³ La mayor parte de las vacunas se basa en la inducción de anticuerpos neutralizantes, debido a su potencial para proteger las vías respiratorias inferiores y reducir la gravedad de la enfermedad.³⁴

El 8 de diciembre de 2020, el Reino Unido se convirtió en el primer país en implementar un programa de vacunación contra la COVID-19, después de la aprobación de la vacuna de Pfizer-BioNTech®, BNT162b2, para aplicación de emergencia. Desde entonces, el programa se ha ampliado para incluir a la vacuna Oxford-AstraZeneca® y aplicarla en 50 millones de personas hasta la fecha.³⁵ (<https://coronavirus.data.gov.uk/details/vaccinations>)

La vacuna Comirnaty (Pfizer®/BioNTech®) fue aprobada el 21 de diciembre de 2020; la de Moderna el 6 de enero del 2021 y la de AstraZeneca el 29 de enero de 2021. Las 3 vacunas han mostrado grados de seguridad y eficacia adecuados. Las vacunas Pfizer/BioNTech y Moderna tienen mecanismo de acción similar, utilizan plataformas de ARNm encapsulado en coberturas lipídicas para facilitar su entrada en la célula. Este ARNm transcribe para que la célula traduzca el mensaje para codificar la proteína S, y después de su función se desintegra rápidamente, sin integrarse al ADN humano. La vacuna de AstraZeneca® utiliza plataformas vectoriales, en concreto un adenovirus de chimpancé que vehiculiza el material genético necesario para codificar la proteína S al interior de las células humanas. La eficacia mostrada en los ensayos clínicos es similar: 95 y 94% en las dos vacunas de ARNm, sin diferencias significativas entre los distintos grupos de edad, y entre el 62.1% y 90% de eficacia de AstraZeneca®.³⁶

La Food and Drug Administration (FDA), a través de las escalas de evaluación de toxicidad, estandarizó la evaluación

de los eventos adversos de las vacunas. Los parámetros de toxicidad se clasifican según el grado de reacción local o sistémico en:

- Grado 1 o leve. El dolor no interfiere con las actividades diarias. Sensibilidad: molestia leve al tocar. Eritema: 2.5-5 cm. Inflamación: 2.5-5 cm y no interfiere con las actividades diarias.
- Grado 2 o moderado. Dolor: consumo de analgésicos o narcóticos por más de 24 h o interfiere con las actividades diarias. Sensibilidad: incomodidad con movimientos. Eritema: 5.1-10 cm. Inflamación: 5.1-10 cm e interfiere con las actividades.
- Grado 3 o severo. Dolor: cualquier consumo de analgésicos narcóticos o impide las actividades diarias. Sensibilidad: molestias significativas en reposo. Eritema: >10 cm. Inflamación: >10 cm o interfiere con las actividades diarias.
- Grado 4. Potencialmente peligroso para la vida. Dolor y Sensibilidad: atención en la sala de urgencias o requiere hospitalización. Eritema: necrosis o dermatitis exfoliativa. Inflamación: necrosis. Algunos parámetros sistémicos: náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, mialgias, fatiga, enfermedades sistémicas; así como signos vitales alterados: pulso, temperatura y tensión arterial.³⁷

En el **Cuadro 1** se enlistan los principales efectos adversos, locales y sistémicos, asociados con las vacunas actualmente aplicadas en varios países, aprobadas por la OMS y las agencias reguladoras de esas entidades geográficas (<https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.384.9308>)

Hasta la fecha no existe un tratamiento antiviral eficaz para la COVID-19, por lo que es necesario el desarrollo y la producción de vacunas con propiedades inmunogénicas que permitan reducir la transmisión del SARS-CoV-2 y las formas graves de la enfermedad. Sin embargo, todas las vacunas contra la COVID-19 deben cumplir con los criterios de rigurosidad para su desarrollo durante la fase preclínica y clínica, y ceñirse al cumplimiento de los estándares de eficacia y seguridad establecidos por la OMS y las entidades reguladoras de cada país.³⁸

Mecanismo de autoinmunidad generado por la vacunación contra COVID-19

Durante mucho tiempo se ha sugerido que las vacunas desempeñan una función importante en la evolución de enfermedades autoinmunes. La principal hipótesis es el mimetismo de epítomos, al igual que en las infecciones. De acuerdo con este mecanismo, un antígeno que se administra con la vacuna puede compartir similitudes estructurales con antígenos propios; por lo tanto, la respuesta inmunitaria al antígeno de la vacuna puede extenderse a otras células huésped que expresen el mismo antígeno estructural.³⁹ Un segundo mecanismo implicado es la activación de los espectadores: se trata

Cuadro 1. Vacunas disponibles contra el SARS-CoV-2

Vacuna	Mecanismo	Eficacia	Grado de eventos adversos locales y sistémicos
BioNTech® y Pfizer® (ARNm)	ARNm encapsulado con nanopartículas lipídicas y codificante para la glicoproteína S	91.3% (mayores de 12 años) 90.7% (niños de 5 a 11 años)	Grado 1, 2 y en menor frecuencia 3
Moderna®/ Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) (ARNm)	ARNm codificante de glicoproteína S encapsulado con nanopartículas lipídicas	93.2% (mayores de 18 años) 93.3% (individuos de 12 a 17 años)	Grado 1 y 2 (local) Grado 1, 2 y 3 en algunos casos (sistémico)
Inovio Pharmaceuticals® (ADN)	ADN codificante para glicoproteína S contenido en el plásmido pGX9501	No existen datos	Grado 1 (evaluada en la fase I)
SPUTNIK V® (vector viral no replicante)	Adenovirus recombinante tipo 26 y 5 (rAd26 y rAd5) portadores del gen codificante de glicoproteína S	91.6% (adultos de 18 a 60 años) 91.8% (adultos >60 años)	Grado 1 y 2
AstraZeneca® (vector viral no replicante)	Adenovirus de chimpancé no replicante portador del gen que codifica la glicoproteína S	70.4% (eficacia general) 62.1% (dosis estándar) 90% (dosis baja y estándar)	Grado 1, 2 y 3
Johnson & Johnson® (vector viral no replicante)	Adenovirus recombinante tipo 26 (rAd26)	66.9% (adultos >18 años)	Grado 1 y 2 (local) Grado 1,2 y 3 (sistémico)
Sinovac Biotech® (virus inactivado)	Cepa CN02 de SARS-CoV-2 inactivado y adyuvado con hidróxido de aluminio	83.5% (adultos >18 años)	Grado 1, 2 y en menor frecuencia 3

Vacunas aprobadas por la OMS, actualmente aplicadas en varios países, efectos adversos locales y sistémicos asociados con cada vacuna. Adaptado de: doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.384.9308>.

de un mecanismo no específico de antígenos, en donde la infección microbiana provoca la liberación de autoantígenos previamente secuestrados o estimula la respuesta inmunitaria innata, lo que resulta en la activación de células presentadoras de antígenos que expresan autoantígenos. Sin embargo, los mecanismos patogénicos exactos del vínculo causal entre las vacunas y las enfermedades autoinmunes aún no se comprenden completamente y permanecen en estudio.⁴⁰

En 2011 se propuso un síndrome común: "Síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes" (ASIA), que incluye cuatro alteraciones: siliconosis, síndrome de la guerra del Golfo, síndrome de miofascitis macrofágica y fenómenos posvacunales. Al mantener la exposición con un adyuvante, es decir, una sustancia que potencia la respuesta inmunitaria específica a un antígeno. Los adyuvantes se utilizan comúnmente en medicina para estimular la respuesta inmune en tratamientos como la vacunación. El efecto del adyuvante se logra a través de varios mecanismos que inciden en el sistema inmunitario innato y el adaptativo. Los adyuvantes aumentan las respuestas inmunitarias innatas al imitar moléculas conservadas evolutivamente (por ejemplo: paredes celulares bacterianas, lipopolisacáridos [LPS], CpG-DNA no metilado) y unirse a receptores tipo Toll. Además, aumentan la actividad de las células dendríticas, linfocitos, macrófagos e inflammasoma NLRP3, incrementando la reacción local a los antígenos (sobre todo en el sitio de infección)

y, posteriormente, la liberación de quimiocinas y citocinas de los mastocitos y los linfocitos T cooperadores. Actualmente, el adyuvante más utilizado en medicina es el aluminio, posterior a la inyección de sales de aluminio (es decir, una vacunación) se liberan patrones moleculares asociados con daño, como el ácido úrico.⁴¹

Ha pasado más de una década desde la descripción inicial de ASIA desde entonces se han ampliado las manifestaciones clínicas. Un estudio reciente con 500 pacientes del Registro Internacional ASIA encontró que el 69% de los participantes tuvo enfermedades inmunitarias definidas y, posterior a la exposición de adyuvantes, los trastornos autoinmunes poligénicos fueron significativamente más altos que los trastornos autoinflamatorios. Sin embargo, respecto a las alteraciones asociadas con exposición por adyuvantes en vacunas (hepatitis B), se han identificado enfermedades del tejido conectivo, mientras que la vacuna antigripal se ha relacionado con trastornos autoinflamatorios poligénicos, así como síndromes autoinmunes raros, que se han reportado por el efecto ASIA. No obstante, es importante señalar que el beneficio de las vacunas supera los efectos adversos autoinmunes asociados.⁴²

La OMS define un evento adverso como "cualquier alteración posterior a la inmunización", y no necesariamente tiene relación causal con la aplicación de una vacuna.⁴³

Entre mayo y diciembre de 2021, 36 pacientes atendidos

en hospitales de la Ciudad de México se diagnosticaron con ASIA posterior a la vacunación de COVID-19. Dentro de las principales enfermedades autoinmunes se encontraron; síndrome de Guillain-Barré (10 casos: 1 recibió vacuna con Sinovac, 1 con Sputnik® y 8 con AstraZeneca®), neuromielitis óptica (5 pacientes: 2 recibieron vacunados con Sputnik®, 1 con AstraZeneca®, 1 con Moderna® y 1 con Pfizer®), mielitis transversa (4 pacientes: 1 vacunado con Sputnik® y 3 con AstraZeneca®), encefalitis autoinmune (3 casos: 2 vacunados con AstraZeneca® y 1 con Moderna®), neuropatía sensorial (2 pacientes: 1 inmunizado con Johnson & Johnson® y 1 con AstraZeneca®), vasculitis de Kawasaki (2 pacientes vacunados con AstraZeneca®), artritis reumatoide poliartrosis autoinmune (2 pacientes vacunados con AstraZeneca®), vasculitis asociada con ANCA (1 paciente vacunado con Pfizer®), enfermedad de Graves (2 pacientes vacunados con Pfizer®), tiroiditis subaguda (2 casos: 1 recibió Sputnik y 1 AstraZeneca®) y trombocitopenia inmunitaria inducida por vacunas (3 pacientes: 2 vacunados con AstraZeneca® y 1 con Pfizer®).⁴²

Enfermedades autoinmunes inducidas por la vacunación contra COVID-19

Se han descrito varias complicaciones en el sistema nervioso central y periférico asociadas con la aplicación de la vacuna contra COVID-19. Por ejemplo, un caso con antecedente de rombencefalitis posinfecciosa, que manifestó un trastorno neuroinflamatorio grave del sistema nervioso central similar a encefalomielitis diseminada aguda poco después de la aplicación de la vacuna contra el SARS-CoV-2. Se trató de una paciente de 56 años, atendida por inicio subagudo de inestabilidad de la marcha, de predominio en el lado izquierdo, de más de una semana de evolución, seguida de incapacidad de movilización del brazo izquierdo. El día anterior al inicio de los síntomas tuvo malestar general y escalofríos, sin fiebre. El hisopado nasofaríngeo fue negativo para SARS-CoV-2, determinado por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Dos semanas antes de la manifestación recibió la primera dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech, sin reacciones alérgicas agudas. La paciente recibió corticosteroides 50 días después del inicio de los síntomas; luego de dos semanas de finalizar el tratamiento tuvo mejoría progresiva en la estabilidad de la marcha, dismetría leve y temblor intencional del miembro superior izquierdo. Se suspendió de forma cautelosa la segunda dosis de la vacuna y a los seis meses del inicio se le realizó una resonancia magnética cerebral de control.⁴⁴

En otro estudio también se reportaron manifestaciones cardíacas (miocarditis e infarto agudo de miocardio) asociadas con la vacunación. El diagnóstico de miocarditis se estableció por resonancia magnética cardíaca, mientras que el infarto agudo mediante análisis de sangre, electrocardiografía y angiografía coronaria. En 77 pacientes, se identificaron

a 35 con infarto agudo de miocardio, y 42 con miocarditis. La mayoría fueron hombres, y los pacientes con miocarditis eran más jóvenes que quienes sufrieron infarto agudo de miocardio. La mayoría de los pacientes con miocarditis (83%) e infarto (86%) recibieron la vacuna Pfizer-BioNTech®. El resto recibió la vacuna Moderna® (14%) y Johnson & Johnson® (2%), mientras que los demás pacientes con infarto agudo se inmunizaron con AstraZeneca® (11%) y Moderna® (3%).⁴⁵

En un hospital de Tasmania se documentaron 4 casos de polineuropatía desmielinizante inflamatoria (1 con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) y tres con síndrome de Guillain-Barré) relacionados con la aplicación de la vacuna de AstraZeneca®, luego de una a tres semanas de la inmunización. Estos incluyeron 3 hombres de 51, 66 y 72 años, respectivamente; y una mujer de 65 años. Todos padecieron lumbalgia, seguida de parestesia ascendente progresiva, paraparesia o cuadriparesia proximal de predominio, y arreflexia. Dos pacientes manifestaron debilidad facial; dos evolucionaron a insuficiencia respiratoria y requirieron ventilación mecánica. Los cuatro recibieron tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.⁴⁶

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (ARMP) informó 22 casos de trombosis del seno venoso cerebral y trombocitopenia de 18.1 millones de receptores en el Reino Unido asociada con la vacunación con Astra-Zeneca. La mayoría fueron mujeres menores de 55 años y el evento ocurrió entre 4 y 16 días post-vacunación.⁴⁷

En el último trimestre de 2020 surgió la preocupación por complicaciones neurológicas de la vacuna de AstraZeneca, pues se registraron 2 casos de mielitis transversa luego de recibir la inmunización. También se reportó un caso de síndrome de Guillain-Barré por la vacuna Johnson & Johnson, y otro con la misma complicación luego de dos semanas de la aplicación de la vacuna de Pfizer; y un caso de parálisis facial periférica después de 32 días de la aplicación de la vacuna de Moderna. En la base de eventos adversos de las vacunas contra el SARS-CoV-2 del Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos, registrados en marzo de 2021, se informaron 17 casos de enfermedad cerebrovascular, 32 de síndrome de Guillain-barré, y 190 de parálisis facial periférica y encefalomielitis, de 51, 755, 447 dosis administradas, respectivamente.⁴⁸

La mielitis transversa aguda tuvo cierta relación posterior a la vacunación contra COVID-19. Se observaron tres casos durante los ensayos clínicos de la vacuna Astra-Zeneca entre 11,636 participantes. La mielitis transversa aguda es un síndrome clínico excepcional, en el que los procesos mediados por el sistema inmunitario causan lesión neural de la médula espinal, lo que resulta en alteraciones neurológicas del sistema motor, sensorial y autónomo.

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19 se han reportado casos de mielitis transversa relacionados, con incidencia aproximada de 0.5 casos por cada millón de personas, lo que

supone el 1.2% de todas las complicaciones neurológicas asociadas con COVID-19. Un hombre de 41 años con diabetes, en control médico, recibió su primera dosis de AstraZeneca semanas antes del inicio de los síntomas y manifestó parálisis facial periférica izquierda, que se resolvió con prednisolona por vía oral. En Taiwán, el primer caso de mielitis transversa aguda relacionada con la vacunación por COVID-19 se detectó por resonancia magnética de columna y por manifestaciones clínicas de la enfermedad. El paciente recibió terapia de pulsos con 1000 mg de metilprednisolona al día durante 5 días, con resultados satisfactorios en cuanto a la debilidad de las extremidades. Se mantuvo en tratamiento con prednisolona por vía oral, con dosis de 1 mg/kg/día, debido a síntomas residuales, con disminución progresiva de los síntomas. Por el evento adverso importante, la segunda dosis de la vacuna se cambió a la de Moderna® en la semana 14 después de la primera dosis y no se registró ningún evento adverso con la nueva vacuna. El paciente tuvo buena evolución, sin secuelas neurológicas.⁴⁹

También se han asociado diferentes complicaciones oculares post-vacunación contra COVID-19. Un estudio que incluyó 34 pacientes (20 mujeres y 14 hombres), con edad media de 49.8 años (rango 18-83 años), reportó: queratitis herpética (n=3), escleritis anterior (n=2), uveítis anterior (n=5), coriorretinitis por toxoplasma (n=3), reactivación de la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (n=2), pars planitis (n=2), vasculitis retiniana (n=2) y panuveítis bilateral de nueva aparición (n=1). Otros casos correspondieron a enfermedad de Behçet, síndromes de puntos blancos múltiples evanescentes (n=3), neurorretinopatía macular aguda (n=1), oclusión de venas retinianas (n=5), neuropatía óptica isquémica no arterítica (n=1), activación de neovascularización coroidea quiescente secundaria a miopía o uveítis (n=3) y coriorretinopatía serosa central (n=1). El tiempo medio entre la aplicación de la vacunación y la aparición de las complicaciones oculares fue de 9.4 días (rango 1-30 días), 23 casos recibieron Pfizer-BioNTech®, 7 por AstraZeneca®, 3 con Moderna® y 1 con Johnson & Johnson®. La uveítis y otras complicaciones oculares pueden asociarse con la administración de la vacuna contra COVID-19.⁵⁰

La información de posibles complicaciones neurológicas asociadas con la vacunación contra el SARS-CoV-2 ha ido en aumento. Los mecanismos fisiopatológicos para la aparición de los síntomas neurológicos luego de la vacunación no están del todo claros. Probablemente están mediados por autoinmunidad y quizá por el mimetismo molecular entre los epítomos de las proteínas virales y las autoproteínas homólogas específicas del sistema nervioso. Los anticuerpos producidos por el sistema inmunitario activado se unen a los epítomos virales y, además, mediante reacción cruzada alteran partes específicas del sistema nervioso.

El ARN modificado dentro de la vacuna de Pfizer-BioNTech® se ancla en la membrana de la célula huésped y después de la inmunización, la reactividad cruzada puede ocurrir por la producción renovada de los autoanticuerpos

conocidos por el sistema inmunitario. Un estudio reciente de cohorte *postmortem* demostró que los pacientes con infección por SARS-CoV-2 (estado de vacunación desconocido) tuvieron activación microglial mayor (sistema inmunitario innato) en el tronco encefálico. Esto sugiere que también pueden estar implicados otros mecanismos fisiopatológicos. La “cefalea en trueno” después de la vacunación sugiere un mecanismo fisiopatológico similar al dolor de cabeza y otros síntomas parecidos a la gripe descritos después de la vacunación contra otros virus. Esto puede atribuirse a la activación de mediadores inmunoinflamatorios, incluso a la fiebre concomitante; no obstante, la cefalea acompañada de encefalopatía y déficit neurológico focal puede ocurrir como parte de un síndrome de liberación de citocinas.⁵¹

Si bien los ensayos de vacunación contra la COVID-19 han demostrado alta eficacia y bajas tasas de eventos adversos en la población general, hasta la fecha no se han publicado informes de efectos secundarios en mujeres embarazadas. Sin embargo, se han observado casos de trombocitopenia inmune en el primer trimestre, 13 días después de iniciar la vacunación contra COVID-19. Esto sucedió en una paciente de 32 años, con antecedentes ginecoobstétricos: 1 embarazo y dos partos, de 8 semanas de embarazo, que ingresó a hospitalización por hematomas y petequias de inicio agudo. La paciente recibió la vacuna Moderna 13 días antes del ingreso, sin manifestación de eventos adversos a las vacunas ni antecedentes hereditario o personales de enfermedad autoinmunitaria. La trombocitopenia inmune permaneció leve, solo se observaron hematomas y petequias, sin sangrado espontáneo, por lo que no recibió transfusión de plaquetas y obtuvo el alta con tratamiento a base de corticosteroides, con mejoría significativa en el recuento de plaquetas al cuarto día de hospitalización, sin complicaciones posteriores.⁵²

Se han informado eventos trombóticos, incluidos eventos fatales asociados con la aplicación de la primera dosis de AstraZeneca®. Un análisis *postmortem* reveló hiperplasia focal de megacariocitos en la médula ósea relacionada con cambios displásicos morfológicos y trombocitopenia periférica, con identificación de anticuerpos contra el factor 4 de plaquetas (anti-PF4): característicos de la trombocitopenia inducida por heparina. Esta alteración protrombótica se desencadena por anticuerpos contra plaquetas que reconocen el complejo de interacción catiónico plaquetario-4 (PF4) y la heparina aniónica. De acuerdo con los estudios, los pacientes con trombosis vacunados contra COVID-19 tuvieron altas concentraciones de anti-PF4, en ausencia de administración de heparina, dando lugar a la trombocitopenia trombótica inmune inducida por la vacuna. No se observaron alteraciones genéticas asociadas con trombocitopatías, complementopatías ni enfermedades de disfunción plaquetaria. Los anti-PF4 no son siempre detectables, por lo tanto; la causa del tromboembolismo pudo originarse por trombocitopenias preexistentes, como la mielodisplasia subyacente, que provoca una

reacción adversa a los medicamentos, en este caso las vacunas contra COVID-19, y es potencialmente mortal.⁵³

Este tipo de respuestas autoinmunitarias posteriores a la vacunación contra COVID-19 pueden deberse a las similitudes entre las proteínas víricas de la vacuna aplicada y las proteínas del sistema inmunológico, o debido a una respuesta inflamatoria no específica desencadenada post-vacunación; sin embargo, la incidencia ha sido extremadamente rara en la población en general, o muy baja respecto a otras vacunas que también pueden generar enfermedades autoinmunitarias; no obstante, son necesarias para el cuidado y protección de la población contra enfermedades que pueden salirse de control y ocasionar un índice mayor de mortalidad.

Conclusión

La evolución de algunas enfermedades autoinmunes posterior a la vacuna contra la COVID-19 pueden relacionarse con la predisposición del individuo antes de la inmu-

nización. El desarrollo acelerado de las vacunas contra el SARS-CoV-2 ha representado un gran paso en la ciencia y en la medicina sin precedentes, con importante repercusión en el control de la actual pandemia. Algunas de las enfermedades autoinmunes se han relacionado con la aplicación de ciertas vacunas contra la COVID-19, ocasionando diversos síntomas y afectaciones en diferentes aparatos y sistemas; no obstante, se desconocen los mecanismos implicados con la vacunación y los efectos secundarios posteriores a su aplicación. Con base en lo anterior, se requieren estudios de investigación que ayuden a dilucidar los desencadenantes de la autoinmunidad ligada a la vacunación contra la COVID-19, con la finalidad de sugerir estrategias orientadas al control y prevención de las enfermedades autoinmunitarias.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias

- Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics*. 2020; 52(11):549-557. doi: 10.1152/physiolgenomics.
- Hopfer H, Herzig MC, Gosert R, et al. Hunting coronavirus by transmission electron microscopy - a guide to SARS-CoV-2-associated ultrastructural pathology in COVID-19 tissues. *Histopathology*. 2021;78(3):358-370. doi: 10.1111/his.14264.
- Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2020;19(8):102597. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597.
- Chen, Y, Xu Z., Wang P, et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology*. 2022;165(4):386-401. doi.org/10.1111/imm.13443.
- Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021;384(15):1412-1423. doi: 10.1056/NEJMoa2101765.
- Fujinami RS, Von Herath MG, Christen U, Whitton JL. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev*. 2006 ;19(1):80-94. doi: 10.1128/CMR.19.1.80-94.2006.
- Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2021; 20(4), 102792. [https://doi.org/10.1016/j-autrev.2021.102792](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792).
- Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(18):1757-1766. doi.org/10.1056/NEJMc2009249.
- Arandia G, Jaime A, Gabriela L. SARS-CoV-2: structure, replication and physiopathological mechanism related to COVID-19. *Gac Med Bol*. 2020; 43(2): 170-178.
- Vellingiri B, Jayaramayya K, Iyer M, et al. COVID-19: A promising cure for the global panic. *Sci Total Environ*. 2020; 725:138277-18. doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138277.
- Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2022; 270-284 doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0.
- D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18(8): 1663-72. doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.001.
- Pascarella G, Strumia A, Piliago C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020;288(2):192-206. doi.org/10.1111/joim.13091.
- Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassin HM. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2019;11(8):762. doi: 10.3390/v11080762.
- Ercolini AM, Miller SD. The role of infections in autoimmune disease. *Clin Exp Immunol*. 2009; 155(1):1-15. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03834.x.
- Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, et al. Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2018;95:100-123. doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.012.
- Rainel SR, Ernesto SR, Néstor RH. La respuesta inmune antiviral. *Rev. Cubana Med Gen Integr*. 1998; 14(1), 93-98.
- Salle V. Coronavirus-induced autoimmunity. *Clin Immunol*. 2021;226:108694. doi: 10.1016/j.clim.2021.108694.
- Kanduc D, Shoenfeld Y. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. *Immunol Res*. 2020;68(5): 310-313. doi.org/10.1007/s12026-020-09152-6.

20. Munavalli GG, Guthridge R, Knutsen-Larson S, Brodsky A, Matthew E, Landau M. "COVID-19/SARS-CoV-2 virus spike protein-related delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid dermal fillers: a challenging clinical conundrum in diagnosis and treatment". *Arch Dermatol Res.* 2022;314(1):1-15. doi.org/10.1007/s00403-021-02190-6.
21. Woodruff MC, Ramonell RP, Saini AS, et al. Relaxed peripheral tolerance drives broad de novo autoreactivity in severe COVID 19. *MedRxiv.* 2021;10.21.20216192. doi.org/10.1101/2020.10.21.20216192.
22. Zhang Y, Cao W, Jiang W, et al. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50(3), 580-586. // doi.org/10.1007/s11239-020-02182-9.
23. Xiao M, Zhang Y, Zhang S, et al. Anti-phospholipid antibodies in critically ill patients with COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(12): 1998-2004. doi.org/10.1002/art.41425.
24. Sanz JM, Lahoz AG, Martín RO. Role of the immune system in SARS-CoV-2 infection: immunopathology of COVID-19. *Medicine (Madr).* 2021;13(33):1917-1931.https://doi:10.1016/j.med.2021.05.005.
25. Lin YS, Lin CF, Fang YT, et al. Antibody to severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus spike protein domain 2 cross-reacts with lung epithelial cells and causes cytotoxicity. *Clin Exp Immunol.* 2005;141(3):500-508.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02864.x.
26. Caso F, Costa L, Ruscitti P, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects?. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(5):102524. doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102524.
27. Kichloo A, Aljadah M, Albosta M, Wani F, Singh J, Solanki S. COVID-19 and acute lupus pneumonitis: diagnostic and treatment dilemma. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2020;8:2324709620933438. doi.org/10.1177/2324709620933438.
28. Gracia-Ramos AE, Saavedra-Salinas MA. Can the SARS-CoV-2 infection trigger systemic lupus erythematosus? A case-based review. *Rheumatol Int.* 2021; 41(4):799-809. doi.org/10.1007/s00296-021-04794-7.
29. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2021; 33(2):155-162. doi.org/10.1097/BOR.0000000000000776.
30. Gigli GL, Vogrig A, Nilo A, et al. HLA and immunological features of SARS-CoV-2-induced Guillain-Barré syndrome. *Neurol Sci.* 2020;41(12):3391-3394. doi.org/10.1007/s10072-020-04787-7.
31. Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, et al. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. *Muscle Nerve.* 2020;62(4):485-491. doi.org/10.1002/mus.27024.
32. Assiri SA, Althaqafi RMM, Alswat K, et al. Post COVID-19 Vaccination-Associated Neurological Complications. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022;18:137-154. doi:10.2147/NDT.S343438.
33. Hussain A, Rafeeq H, Asif HM, et al. Current scenario of COVID-19 vaccinations and immune response along with antibody titer in vaccinated inhabitants of different countries. *Int Immunopharmacol.* 2021;99:108050. doi:10.1016/j.intimp.2021.108050.
34. DiPiazza AT, Graham BS, Ruckwardt TJ. T cell immunity to SARS-CoV-2 following natural infection and vaccination. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;538:211-217. doi:10.1016/j.bbrc.2020.10.060.
35. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ.* 2021;373:n1088. doi:10.1136/bmj.n1088.
36. Casas I, Mena G. La vacunación de la COVID-19 [The COVID-19 vaccination]. *Med Clin (Barc).* 2021;156(10):500-502. doi:10.1016/j.medcli.2021.03.001.
37. Food and Drug Administration. Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials [Internet]; Sep 2007[Consultado 13 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/toxicity-grading-scale-healthy-adult-and-adolescent-volunteers-enrolled-preventive-vaccine-clinical>.
38. Chaparro Mérida NA, Moreno Samper D, Franco Lacato AO. Seguridad de las vacunas contra la COVID-19. *Rev Perú Med Exp Salud Pública.* 2021;38(4):634-42. doi:10.17843/rpmesp.2021.384.9308.
39. Olivieri B, Betterle C, Zanoni G. Vaccinations and Autoimmune Diseases. *Vaccines.* 2021;9(8):815. Doi:10.3390/vaccines9080815.
40. Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet* 2003;362:1659-66. doi:10.1016/S0140-6736(03)14802-7.
41. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Journal of autoimmunity.* 2011;36(1):4-8. doi:10.1016/j.jaut.2010.07.003.
42. Jara LJ, Vera-Lastra O, Mahroum N, Pineda C, Shoenfeld Y. Autoimmune post-COVID vaccine syndromes: does the spectrum of autoimmune/inflammatory syndrome expand?. *Clin Rheumatol.* 2022;41(5):1603-1609. doi:10.1007/s10067-022-06149-4.
43. World Health Organization. Immunization Safety Surveillance: Guidelines for Immunization Programme Managers on Surveillance of Adverse Events Following Immunization, 3rd ed.; WHO: Geneva, Switzerland, 2016; pp. 1-169.
44. Vogrig A, Janes F, Gigli GL, et al. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 vaccination. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2021;208:106839. doi:10.1016/j.clineuro.2021.106839.
45. Aye YN, Mai AS, Zhang A, et al. Acute Myocardial Infarction and Myocarditis following COVID-19 Vaccination. *QJM.* 2021;0:1-5. doi:10.1093/qjmed/hcab252.
46. Oo WM, Giri P, de Souza A. AstraZeneca COVID-19 vaccine and Guillain-Barré Syndrome in Tasmania: A causal link?. *J Neuroimmunol.* 2021;360:577719. doi:10.1016/j.jneuroim.2021.577719.
47. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021;95:514-517. doi:10.1016/j.bbi.2021.04.006.
48. Guevara-Silva E, Castro-Suárez S. Escasas y probables complicaciones neurológicas de las vacunas contra el Sars-Cov-2. *Rev Neuropsiquiatr.* 2021;84(3):157-158. doi:10.20453/rnp.v84i3.4031.
49. Hsiao YT, Tsai MJ, Chen YH, Hsu CF. Acute Transverse Myelitis after COVID-19 Vaccination. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(10):1010. doi:10.3390/medicina57101010.

50. Bolletta E, Iannetta D, Mastrofilippo V, et al. Uveitis and Other Ocular Complications Following COVID-19 Vaccination. *J Clin Med*. 2021;10(24):5960. doi:10.3390/jcm10245960.
51. Oonk NGM, Ettema AR, van Berghem H, de Klerk JJ, van der Vegt JPM, van der Meulen M. SARS-CoV-2 vaccine-related neurological complications. *Neurol Sci*. 2022;43(4):2295-2297. doi:10.1007/s10072-022-05898-z.
52. Bennett C, Chambers LM, Son J, Goje O. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in a pregnant patient after coronavirus disease 2019 vaccination. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(11):4077-4080. doi:10.1111/jog.14978.
53. Mauriello A, Scimeca M, Amelio I, et al. Thromboembolism after COVID-19 vaccine in patients with preexisting thrombocytopenia. *Cell Death Dis*. 2021;12(8):762. doi:10.1038/s41419-021-04058-z.

ORCID

Nathalie Montaño Armendáriz: 0000-0002-6330-8147

Yessica Zamudio Cuevas: 0000-0003-1751-3454

Javier Fernández Torres: 0000-0002-7271-2862

Karina Martínez Flores: 0000-0003-0675-0227

Iván Alejandro Luján Juárez: 0000-0001-5936-1343