

Revista científica oficial de

Colegio
Mexicano de
Inmunología Clínica
y Alergia, A. C.



Revista **ram** Alergia México



ISSN versión electrónica 2448-9190

Volumen

69

Núm.

2

abril-junio

2022



Mesa directiva

Presidente

Dr. Elías Medina Segura
medinalergias@hotmail.com

Secretaria

Dra. Angélica Iturburu

Tesorero

Dra. Gabriela Escobar

Comisaria

Dra. Claudia Gallego

Vicepresidente

Dra. Ma. Antonia Rivera

Secretario Suplente

Dra. Rocío Hernández

Tesorero Suplente

Dra. Virginia Blandón

Alergia en piel

Dr. José Jesús López Tiro

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado

Dra Freya Helena Campos

Hospital Pemex sur.

Asma

Dr. Guillermo Velázquez Sámano

Secretaría de Salud, Mexico

Dra. Elsy Maureen Navarrete Rodríguez

Secretaría de Salud, Mexico

Inmunodeficiencias

Dra. María Eugenia Vargas Camaño

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado, México

Inmunología básica

Dra. Laura Berrón Ruiz

Instituto Nacional de Pediatría, México

Medio ambiente y alergia

Dra. Marilyn Urrutia Pereira

Universidad Federal do Pampa, Brasil

Misceláneos

Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez

Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Rinitis

Dra. María Isabel Castrejón Vázquez

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado, México

Comité editorial internacional

Darío Ramón, MD, FAAAAI

orcid: 0000-0001-9990-8147

Hospital Italiano Regional del Sur; Argentina.

Herberto José Chong Neto

M.D., Ph.D. Associate Professor of Pediatrics-Universi-
dade Federal do Paraná, Brazil

Orcid: 0000-0002-7960-3925

Marilyn Urrutia Pereira

Universidade Federal do Pampa, Bagé, Rio Grande do
Sul, Brazil, orcid 0000-0001-6575-7897

Dirceu Sole

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil,
orcid 0000-0002-3579-0861

Patricia Latour Staffeld

Santo Domingo, República Dominicana

Jorge Sanchez Caraballo

University of Antioquia. Sección de Alergología Clínica,
Colombia

Dra. Margarita Olivares Gómez

Grupo de Inmunodeficiencias primarias, Universidad de
Antioquia, Colombia

Comité editorial

Editor

Guillermo Guidos Fogelbach

Instituto Politécnico Nacional

Coeditor

Dr. César Augusto Sandino Reyes-López

Instituto Politécnico Nacional, Mexico

Editores de sección

Alergia a alimentos

Dr. Alberto Contreras Verduzco

Instituto Nacional de Pediatría, México

Revista Alergia México, año 69, núm. 2, abril-junio 2022, es una publicación trimestral, órgano oficial del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C. y de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología.

Editor responsable: Guillermo Guidos Fogelbach. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2017-110910184100-20, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título: 12350. Certificado de Licitud de Contenido: 9913 otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. ISSN versión electrónica: 2448-9190 por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

La reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes publicados requieren la concesión de los respectivos créditos a a los autores y a Revista Alergia México.

Publicación editada por Colegio Mexicano de Inmunología y Alergia Clínica, A.C. Diseño: Diana Gabriela Salazar Rodríguez. Coordinación editorial: Víctor Eduardo Aguirre Alanis.

Contenido

Contents

Carta al editor

- 65 **Posible beneficio de la vitamina D en el control del asma**
Wilbert Juvenal Cossio-Bolaños, Mijaiel Andy Mendoza-Aguilar, Johana Lisbet Rodríguez-Chuquiija, Jorge Antonio Vásquez-Epequin

Artículos originales

- 67 **Frecuencia de características clínicas y factores asociados con mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en Puebla, México**
María del Rocío Hernández-Morales, Sandra Maldonado-Castañeda, Eleazar Mancilla-Hernández, Irving Amaro-Zarate, Margarita Aguirre-Barbosa, Samara Nazarala-Sanchez
- 72 **Dermatitis atópica en adultos durante la pandemia por COVID-19**
Laura Sinai Parra-Jaramillo, Adriana Ramírez-Rico, Martha Alejandra Morales-Sánchez

Artículo de revisión

- 78 **Importancia de la autoinmunidad inducida por SARS-CoV-2 y evolución de enfermedades autoinmunes postvacunación**
Nathalie Montaña-Armendáriz, Yessica Zamudio-Cuevas, Javier Fernández-Torres, Karina Martínez-Flores, Iván Alejandro Luján-Juárez

Casos clínicos

- 89 **Alergia a la vacuna Pfizer-BioNTech® demostrada mediante pruebas cutáneas**
Carlos David Estrada-García, Ana Paola Macías-Robles, Rosa María Cortés-Grimaldo, Hilda Lilian Carvajal-Alonso, Marlen Barreto-Alcalá, Adriana Ramírez-Nepomuceno, David Esparza-Amaya, Kareli Guadalupe Coronado-Hernández, Britza Barrios-Díaz, Héctor Hugo Campos-Téllez
- 93 **Mucormicosis rino-orbitaria en un paciente mexicano con COVID-19: reporte de un caso**
José Luis Gálvez-Romero, Abraham Perea-Peña, Paola Huerta-Jurado, Marco Antonio Parra-Salazar, Lisette Mary Tepalcingo-Aguilar, María Patricia Ramírez-Sandoval, Rubén Gijón-Mitre, Raquel Navarro-Alvarado, Laura Lilia Hernández-Moreno, Denis Barradas-Arroyo, Betsy Coronado-Cervantes, José Antonio Rodríguez-Serrano, Ma. del Rocío Baños-Lara
- 98 **Lugol como causa inusual de anafilaxia después de la colposcopia. Reporte de un caso clínico**
Jimena Laiseca-García, Carmen García-Rodríguez, Paloma Jaqueti-Moreno, Estefanía Moreno-Mata, Lucía González-Bravo, Luis Alonso González Sánchez
- 101 **Hipersensibilidad selectiva a inhibidores de la ciclooxigenasa-2**
Laura Romero-Sánchez, Sara López-Freire, Teresa González-Fernández, Paula Méndez-Brea

Letter to editor

- 65 **Possible benefit of vitamin D in asthma control**
Wilbert Juvenal Cossio-Bolaños, Mijaiel Andy Mendoza-Aguilar, Johana Lisbet Rodríguez-Chuquiija, Jorge Antonio Vásquez-Epequin

Original articles

- 67 **Frequency of clinical characteristics and factors associated with mortality in patients hospitalized for COVID-19 in Puebla, Mexico**
María del Rocío Hernández-Morales, Sandra Maldonado-Castañeda, Eleazar Mancilla-Hernández, Irving Amaro-Zarate, Margarita Aguirre-Barbosa, Samara Nazarala-Sanchez
- 72 **Atopic dermatitis in adults during the COVID-19 pandemic**
Laura Sinai Parra-Jaramillo, Adriana Ramírez-Rico, Martha Alejandra Morales-Sánchez

Review article

- 78 **Importance of autoimmunity induced by SARS-CoV-2 and development of post-vaccination autoimmune diseases**
Nathalie Montaña-Armendáriz, Yessica Zamudio-Cuevas, Javier Fernández-Torres, Karina Martínez-Flores, Iván Alejandro Luján-Juárez

Clinical cases

- 89 **Allergy to Pfizer-BioNTech® vaccine demonstrated by skin testing**
Carlos David Estrada-García, Ana Paola Macías-Robles, Rosa María Cortés-Grimaldo, Hilda Lilian Carvajal-Alonso, Marlen Barreto-Alcalá, Adriana Ramírez-Nepomuceno, David Esparza-Amaya, Kareli Guadalupe Coronado-Hernández, Britza Barrios-Díaz, Héctor Hugo Campos-Téllez
- 93 **Rhino-orbital mucormycosis in a Mexican patient with COVID-19: Case report**
José Luis Gálvez-Romero, Abraham Perea-Peña, Paola Huerta-Jurado, Marco Antonio Parra-Salazar, Lisette Mary Tepalcingo-Aguilar, María Patricia Ramírez-Sandoval, Rubén Gijón-Mitre, Raquel Navarro-Alvarado, Laura Lilia Hernández-Moreno, Denis Barradas-Arroyo, Betsy Coronado-Cervantes, José Antonio Rodríguez-Serrano, Ma. del Rocío Baños-Lara
- 98 **Lugol as a rare cause of anaphylactic reaction after colposcopy. Case report**
Jimena Laiseca-García, Carmen García-Rodríguez, Paloma Jaqueti-Moreno, Estefanía Moreno-Mata, Lucía González-Bravo, Luis Alonso González Sánchez
- 101 **Selective cyclooxygenase-2 inhibitor hypersensitivity**
Laura Romero-Sánchez, Sara López-Freire, Teresa González-Fernández, Paula Méndez-Brea

Posible beneficio de la vitamina D en el control del asma

Possible benefit of vitamin D in asthma control

Wilbert Juvenal Cossio-Bolaños,¹ Mijaiel Andy Mendoza-Aguilar,² Johana Lisbet Rodríguez-Chuquija,² Jorge Antonio Vásquez-Epequín²

El artículo: *Vitamina D y alergia respiratoria: estado del arte* (Rev Alerg Mex. 2022;69(1):46-54. DOI: 10.29262/ram.v69iSupl1.1033), concluye que la vitamina D puede ser beneficiosa en el control del asma,¹ y de confirmarse con más estudios (sobre todo ensayos controlados aleatorizados [ECA]), se conseguiría un control más efectivo de las crisis asmáticas, con disminución de las exacerbaciones y mejor calidad de vida para los pacientes. Tomando en cuenta que el asma, según las cifras de la Organización Mundial de la Salud, tiene una prevalencia estimada de 262 millones de casos y mortalidad estimada de 461,000 a nivel mundial,² y que inicia generalmente en la infancia, la suplementación ayudaría a muchos pacientes y millones de niños podrían beneficiarse, y de esta forma sobrellevar mejor esta enfermedad crónica en gran parte de sus vidas. Esta carta busca corroborar la conclusión del artículo en referencia al asma, con las sugerencias de dos meta-análisis de ECA, y un ECA en modelo animal.

Wang y sus colaboradores,³ en un meta-análisis de ECA con tema específico de asma, seleccionaron adultos y niños con asma de cualquier grado, y concluyen que la suplementación de vitamina D puede tener un efecto positivo en la función pulmonar de pacientes asmáticos y disminuir significativamente los episodios de crisis; por tanto, se requieren más ECA para determinar mejor esta relación; además, re-

calcan que esta influencia significativa sería particularmente importante en pacientes asmáticos con insuficiencia de vitamina D.³

Por su parte, Chen y su equipo de trabajo,⁴ quienes incluyeron pacientes adultos y niños con asma moderada-grave, sugieren que los pacientes que reciben tratamiento con corticosteroides y la adición de vitamina D pueden tener mayor beneficio que quienes no reciben cortocosteroides.⁴

Por último, Huang y su grupo de estudio⁵, en un ECA llevado a cabo en animales, concluyen que la suplementación de vitamina D puede disminuir el daño del tejido pulmonar y regular la respuesta e inflamación de las vías respiratorias provocada por el asma, mediante el incremento de la expresión de las proteínas Notch1 y HIF-1 α , y la disminución de células apoptóticas por supresión de la autofagia inducida por el asma, por lo que se requieren más estudios moleculares para comprender mejor los mecanismos subyacentes de la vitamina D en ratones asmáticos;⁵ lo que refuerza aún más la idea e importancia de la suplementación con vitamina D en los pacientes asmáticos.

Por lo tanto, existen fuertes bases actualizadas para pensar de forma razonable sobre una posible influencia significativa de la vitamina D en el control del asma, y debe prestarse mayor atención a los pacientes con deficiencia de vitamina D y en quienes no reciben tratamiento con corticoides.

¹Escuela profesional de Medicina humana, Equipo de investigación, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú

²Universidad Privada San Juan Bautista, Escuela profesional de Medicina humana, Lima

Correspondencia:

Mijaiel Andy Mendoza Aguilar
mendoza.10.mixdiel.10@gmail.com

Recibido: 28-12-2021

Aceptado: 29-12-2021

DOI: 10.29262/ram.v69i2.1148

Referencias

1. Rivero D, López A, Caballero C, Ríos J, Papaqui J, Jordá E, et al. Vitamina D y alergia respiratoria: estado del arte. *Rev Alerg Mex.* 2022;69(1):46-54. DOI: 10.29262/ram.v69iSupl1.1033
2. Organización Mundial de la Salud. Asma [Internet]. 2022 [citado 6 de mayo de 2022]. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
3. Wang M, Liu M, Wang C, Xiao Y, An T, Zou M, et al. Association between vitamin D status and asthma control: A meta-analysis of randomized trials. *Respiratory Medicine.* 2019;150:85-94. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.02.016
4. Chen Z, Peng C, Mei J, Zhu L, Kong H. Vitamin D can safely reduce asthma exacerbations among corticosteroid-using children and adults with asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Res.* 2021;92:49-61. DOI: 10.1016/j.nutres.2021.05.010
5. Huang C, Peng M, Tong J, Zhong X, et al. Vitamin D ameliorates asthma-induced lung injury by regulating HIF-1 α /Notch1 signaling during autophagy. *Food Sci Nutr* 2022;00:1-13. DOI: 10.1002/fsn3.2880

ORCID

Wilbert Juvenal Cossio Bolaños: 0000-0002-5519-1911

Mijaiel Andy Mendoza Aguilar: 0000-0002-4799-9777

Johana Lisbet Rodríguez Chuquiija: 0000-0001-8914-9001

Jorge Antonio Vásquez Epequin: 0000-0001-8657-6366

Frecuencia de características clínicas y factores asociados con mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en Puebla, México

Frequency of clinical characteristics and factors associated with mortality in patients hospitalized for COVID-19 in Puebla, Mexico

María del Rocío Hernández-Morales,¹ Sandra Maldonado-Castañeda,² Eleazar Mancilla-Hernández,³ Irving Amaro-Zarate,⁴ Margarita Aguirre-Barbosa,⁵ Samara Nazarala-Sanchez⁵

Abstract

Background: Mexico has a very high mortality rate from COVID19, risk factors, clinical manifestations of our population are unknown.

Objective: To know risk factors for mortality from COVID19 in hospitalized patients of the Secretary of Health (SSA) Puebla, and clinical characteristics.

Material and Methods: Case-control, observational, retrospective, cross-sectional study in COVID-19 patients. 2 groups: COVID-19 patients who died and those who did not die.

Results: 502 patients, 314 men (62.5% CI95% 58-66%), 188 women (37.5% CI95% 33-42%), mean age 54.14 ±13.8, interquartile range (IQR) 45-63, age interval 19 and 90 years, hospital stay (DEIH) 1-43 days, mean 9.8±7.8 days, median 8, IQR 4-13 days. Symptoms associated with mortality: dyspnea, chest pain, MR>1. Variables associated with mortality: age = or > 65 years, greater IHD, having > 2 comorbidities (OR 1.453), diabetes (OR 1.759), hypertension (OR 6.29) and chronic kidney failure (CRF) (OR 3.16) , (p<0.05). Ferritin >500ng/ml (OR 5.1799), DHL >400 IU/L (OR 3.313) and D-dimer >2000 m/ml (OR 2.868).

Conclusions: Age > or = 65 years, greater IHD, > 2 comorbidities, diabetes, hypertension or CRF, increased ferritin, D-dimer or DHL, are risk factors for mortality from COVID-19.

Keywords: Coronavirus; SARS-CoV-2; COVID-19; Mortality; Risk factors

Resumen

Objetivo: Identificar los factores de riesgo y las manifestaciones clínicas asociadas con mortalidad por COVID-19 en pacientes internados en hospitales de la Secretaría de Salud (SSA) del estado de Puebla, México.

Material y Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y transversal, llevado a cabo en pacientes con COVID-19, internados en hospitales de la Secretaría de Salud (SSA) del estado de Puebla, México. Los pacientes se dividieron en dos grupos: 1) fallecidos por COVID-19 y 2) supervivientes de COVID-19.

Resultados: Se registraron 502 pacientes: 314 hombres (62.5 % IC95% 58-66 %) y 188 mujeres (37.5% IC95% 33-42%), con edad promedio de 54.14 ± 13.8 años (rango intercuartil de 45-63, intervalo de edad de 19 y 90 años); estancia hospitalaria de 1 a 43 días (media 9.8 ± 7.8 días, mediana 8, rango intercuartil 4-13 días). Los síntomas asociados con mortalidad por COVID-19 fueron: disnea y dolor torácico (RM >1). Las variables asociadas con mortalidad: edad igual o mayor de 65 años, estancia hospitalaria prolongada, coexistencia de dos o más comorbilidades (RM: 1.453), diabetes (RM: 1.759), hipertensión (RM: 6.29) e insuficiencia renal crónica (RM: 3.16; p<0.05); ferritina >500 ng/mL (RM: 5.1799), DHL >400 IU/L (RM: 3.313) y Dímero D >2000 m/ml (RM: 2.868)

Conclusiones: Este estudio demuestra que los principales factores de riesgo asociados con mortalidad por COVID-19 son: edad igual o mayor de 65 años, estancia hospitalaria prolongada, coexistencia de dos o más enfermedades, diabetes, hipertensión e insuficiencia renal crónica; además de concentraciones elevadas de ferritina, Dímero D y DHL.

Palabras clave: Coronavirus; SARS-CoV-2; COVID-19; Mortalidad; Factores de riesgo

¹ Servicio de Inmunología Clínica y Alergia.

² Área de Investigación y Enseñanza.

Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N, Puebla, México.

³ Centro de Investigación en el Área de la Salud, Puebla, México.

⁴ Hospital General de Huejotzingo, Secretaría de Salud del Estado de Puebla, México.

⁵ Hospital General "Dr. Eduardo Vázquez N". Secretaría de Salud del Estado de Puebla.

Correspondencia:

María del Rocío Hernández Morales
ciaic.puebla@gmail.com

Recibido: 05-05-2022

Aceptado: 28-09-2022

DOI: 10.29262/ram.v69i2.1146



Introducción

La enfermedad por COVID-19 es causada por el SARS-CoV2 (coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo), que apareció en China y se propagó a todo el mundo en 2019. En México, en junio de 2022 se confirmaron 5,875,705 casos positivos y 325,408 defunciones. A nivel Internacional, México ocupa uno de los primeros lugares en mortalidad por esta enfermedad, y el estado de Puebla supone el cuarto sitio en defunciones a nivel nacional.¹ La mayoría de las personas no manifiestan síntomas o solo expresan síntomas leves a moderados, el 15% padece neumonía grave y el 6% evoluciona a síndrome de dificultad respiratoria aguda e insuficiencia multiorgánica.²

Las manifestaciones clínicas comunes incluyen: fiebre, tos, disnea y síntomas menores (alteración del olfato y del gusto, síntomas gastrointestinales y manifestaciones cutáneas).³ La edad avanzada, el género masculino y la coexistencia de comorbilidades se relacionan con elevada mortalidad. Sin embargo, los resultados de los estudios son inconsistentes para comorbilidades particulares como: hipertensión, enfermedades respiratorias y alteraciones cardiovasculares.⁴

La mayor parte de las revisiones coinciden que la edad y el género son factores de riesgo establecidos asociados con mortalidad en pacientes con COVID-19, pero hasta la fecha no existe un consenso claro de la contribución específica de alteraciones preexistentes relacionadas con el riesgo de mortalidad.⁵

México ha registrado una de las tasas de mortalidad por COVID-19 más altas del mundo, y el estado de Puebla ocupa uno de los primeros lugares en esta variable. Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue identificar los factores de riesgo y las manifestaciones clínicas asociados con mortalidad por COVID-19 en pacientes internados en hospitales de la Secretaría de Salud del estado de Puebla.

Material y Métodos

Estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico, efectuado en pacientes con diagnóstico de COVID-19, internados en hospitales de la Secretaría de Salud del estado de Puebla, entre junio de 2020 y junio de 2021. *Criterios de inclusión:* pacientes mayores de 18 años, que contaran con estudio de PCR positivo para SARS-CoV2, internados en hospitales de la Secretaría de Salud, cuya causa del internamiento fuera específica de COVID-19, y que tuvieran expediente completo, con las variables a estudiar. *Criterios de exclusión:* pacientes con COVID-19 trasladados a otra institución u hospital de la Secretaría de Salud. *Criterios de eliminación:* pacientes que fallecieron por diagnóstico diferente a COVID-19 y quienes tuvieran registro de alta voluntaria durante la evolución de la enfermedad. Se analizaron las variables: síntomas, edad, días de estancia hospitalaria, comorbilidades, severidad del COVID-19 y determinación de biomarcadores.

Procedimiento

Se identificaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de COVID-19 de nosocomios pertenecientes a la Secretaría de Salud del estado de Puebla incluidos en el estudio. La recolección de datos se obtuvo de los expedientes clínicos para conformar los grupos de casos (pacientes que fallecieron) y controles (supervivientes).

La información se concentró en una base de datos que completó el investigador.

Análisis estadístico

El cálculo de la muestra se realizó para población no finita, con proporción de mortalidad en pacientes con COVID-19 crítico del 50%, confiabilidad del 95% y margen de error del 5%. Las variables categóricas y cuantitativas se representaron en porcentajes, frecuencias, e IC95% (intervalo de confianza del 95%), y las variables numéricas en promedios, desviación estándar, medianas y rangos intercuartiles. Se utilizaron medidas de asociación a través de razón de momios (RM), la prueba de productos cruzados y χ^2 en análisis bivariado para comparar los casos y controles; y se analizó un modelo de regresión logística binaria múltiple para identificar los factores de riesgo en forma grupal. Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS (Statistical Package, for the Social Sciences) versión 23.

Principios éticos

Esta investigación se ajustó a las normas éticas de la Ley General de salud y a la declaración de Helsinki, perfeccionada en la Décimo Segunda Asamblea General de Edimburgo.⁶ El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética de la Secretaría de Salud del estado de Puebla, con número: 96/ENS/INV/REV/2020.

Resultados

Se incluyeron 502 pacientes: 314 hombres (62.5%; IC95%: 58-66%) y 188 mujeres (37.5%; IC95%: 33-42%), con edad promedio de 54.14 ± 13.8 años (rango intercuartil de 45-63; intervalo de edad de 19 a 90 años) y días de estancia hospitalaria de 1-43 días (media de 9.8 ± 7.8 días, mediana 8, rango intercuartil de 4-13 días).

Los principales síntomas en pacientes fallecidos por COVID-19 fueron: fiebre, tos, disnea, dolor torácico y cianosis, con significación estadística (**Cuadro 1**). La disnea y el dolor torácico fueron síntomas con significación estadística (**Cuadro 2**) relacionados con mortalidad.

Los síntomas más frecuentes durante la estancia hospitalaria fueron: disnea, fiebre, tos y cefalea (**Figura 1**). Dentro de los factores asociados con mortalidad, la edad igual o mayor de 65 años y los días de estancia hospitalaria reportaron una $p=0.0001$, respectivamente. En cuanto a las comorbilidades, la diabetes, hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica mostraron significación estadística ($p<0.05$). **Cuadro 3**

Cuadro 1. Frecuencia de síntomas de COVID-19			
Síntomas	Mortalidad		p < 0.05
	No	Sí	
	Proporción	Proporción	
Respiratorios	220/229 (96%)	269/273 (98.5%)	
Gastrointestinales	57/229 (24.8%)	51/273 (18.6%)	
Síndrome febril	201/229 (87.7%)	245/273 (89.7%)	
Fiebre	181/229 (79%)	237/273 (86.8%)	0.02
Tos	161/229 (70.3%)	215/273 (78.7)	0.03
Odinofagia	84/229 (36.6)	88/273 (32.2%)	
Disnea	194/229 (84.7%)	253/273 (92.6%)	0.004
Irritabilidad	48/229 (21%)	43/273 (15.7%)	
Diarrea	46/229 (20%)	39/273 (14.3%)	
Dolor torácico	48/229 (21%)	84/273 (31%)	0.013
Calosfríos	69/229 (30%)	73/273 (27%)	
Cefalea	132/229 (57.6%)	172/273 (63%)	
Mialgias	127/229 (55%)	135/172 (49.6%)	
Artralgias	91/229 (40%)	126/273 (46.1%)	
Ataque al estado general	125/229 (54.5%)	126/273 (46%)	
Rinorrea	22/229 (9%)	48/502 (9.5%)	
Polipnea	13/229 (5%)	19/273 (7%)	
Dolor abdominal	19/229 (8%)	12/273 (4%)	
Cianosis	56/229 (24%)	97/273 (35.5%)	0.007
Anosmia	7/229 (3%)	5/273 (0.02%)	
Disgeusia	6/229 (0.03%)	1/273 (0.003%)	0.032

Se observó que cuando un paciente tiene más de dos comorbilidades existe mayor riesgo de mortalidad por COVID-19, con significación estadística. La clasificación de severidad de COVID-19 (grave) mostró ser un factor de riesgo de mortalidad (**Cuadro 4**).

Las concentraciones altas de ferritina (>500), DHL (>400) y Dímero D (>2000) se asociaron con mayor riesgo de mortalidad por COVID-19, con significación estadística (p<0.05). **Cuadro 5**

Discusión

De acuerdo con los resultados del estudio, las principales manifestaciones en pacientes que fallecieron por COVID-19 fueron fiebre, tos, disnea, dolor torácico y cianosis comparadas con disnea y dolor torácico de los supervivientes (RM >1), resultados similares a los de Berek y colaboradores, en su metanálisis de 55 estudios, que reporta la fiebre, tos, disnea, opresión torácica como principales síntomas, con RM >1 significativa, relacionados con la gravedad por COVID-19.⁷

Otro factor asociado con mortalidad por COVID-19 fue la edad igual o mayor de 65 años, que el presente estudio la reporta con significancia estadística, similar a lo reportado por Hueda y su grupo de estudio.⁸ Al analizar las comorbilidades de esta investigación, la diabetes, hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica informaron significación estadística (p<0.05); por tanto se consideran factores asociados con mortalidad. Al igual que el ensayo de Bergman y sus colaboradores, las comorbilidades con mayor significación estadística relacionadas con riesgo de mortalidad fueron: diabetes (RM 1.82), hipertensión arterial (RM 1.42) e insuficiencia renal (RM 1.18).^{9,10}

Se observó que la coexistencia de dos o más comorbilidades (RM >1) supone un factor de riesgo de mortalidad por COVID-19. Datos parecidos a los de Hueda-Zavaleta y su grupo de estudio,⁸ quienes reportan como factor asociado con mortalidad padecer tres o más enfermedades.

Respecto a la severidad de la enfermedad, consideramos la clasificación de COVID-19 grave y no grave, y se encontró que la variable grave fue un factor de riesgo con significación estadística. Resultados equivalentes a los reportados en otras investigaciones.⁹

En cuanto a la determinación de biomarcadores, la presente investigación identificó que la concentración de ferritina >500 ng/mL, DHL >400 IU/L y Dímero D >2000 m/mL son factores asociados con mortalidad por COVID-19, al igual que el ensayo de Suleyman y su grupo,¹¹ quienes informan estos parámetros con diferencia significativa entre los pacientes con enfermedad grave internados en terapia in-

Cuadro 2. Síntomas asociados a mortalidad por COVID-19

Síntomas	B	Sig. †	Exp (B) ‡	IC95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Fiebre	.247	.354	1.280	.759	2.159
Tos	.177	.451	1.193	.754	1.889
Disnea	.680	.025	1.974	1.089	3.579
Dolor torácico	.410	.05	1.507	.989	2.297
Cianosis	.364	.092	1.439	.943	2.197

Sig. †=significación estadística; Exp (B) ‡: Odds Ratio.

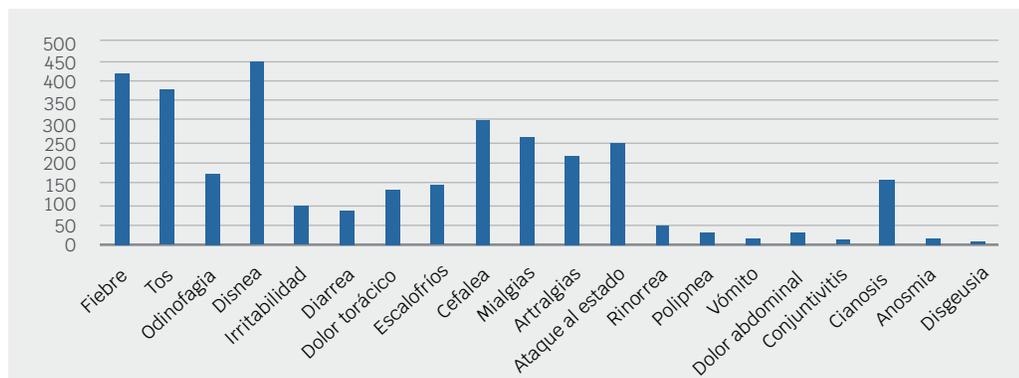


Figura 1. Frecuencia de síntomas en pacientes con COVID-19

Cuadro 3. Características de los pacientes como factores de riesgo en COVID-19

Característica	B	Sig. †	Exp (B) †	IC95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Edad igual o mayor de 65 años	.030	.000	1.030	1.015	1.045
Días de estancia intrahospitalaria	-.051	.000	.950	.927	.975
Comorbilidades					
Diabetes	.560	.005	1.750	1.186	2.582
EPOC**	.881	.309	2.414	.443	13.171
Asma	.273	.775	1.314	.202	8.562
Inmunodeficiencia	1.139	.096	3.124	.815	11.972
Hipertensión	.096	0.012	6.299	4.52	8.25
Insuficiencia renal crónica	1.153	.009	3.166	1.333	7.524

EPOC**= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sig.†=significancia, Exp (B) † =Odds Ratio

Cuadro 4. Morbilidades y severidad de la COVID-19 como factores de riesgo

Característica	B	Sig. †	Exp (B) †	IC95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Dos o más comorbilidades	.374	.025	1.453	1.048	2.015
COVID-19 grave	2.999	.000	20.059	9.815	40.996

Cuadro 5. Marcadores de laboratorio indicadores de riesgo para mortalidad por COVID-19

Marcadores	B	Sig. †	Exp (B) †	IC95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Leucocitos >10000	.440	.000	2.122	1.478	3.088
Neutrófilos <7000	.381	.013	1.274	1.100	2.237
Linfocitos<1000	.663	.036	2.158	1.508	3.088
Índice NL* >8	.343	.000	2.487	1.695	3.648
DHL** >400	.540	.000	3.313	2.294	4.783
Dímero D >2000	.774	.000	2.868	1.812	4.405
Ferritina >500	.503	.000	5.179	3.512	7.638

Índice NL* = Índice neutrófilo-linfocito. = DHL** Deshidrogenasa Láctica. Sig.†=significancia, Exp (B) † =Odds Ratio.

tensiva y los pacientes atendidos en la práctica general. Por su parte, Hueda-Zavaleta y sus colaboradores⁸ encontraron diferencias significativas para DHL y leucocitosis como factores de riesgo asociados con mortalidad por COVID-19.

Conclusiones

Este estudio demuestra que las principales manifestaciones y factores de riesgo asociados con mortalidad por COVID-19 son: fiebre, tos, disnea, dolor torácico y cianosis; edad igual o mayor de 65 años, estancia hospitalaria prolongada y tener dos o más comorbilidades, respectivamente. En cuanto a estas últimas, las más frecuentes relacionadas con mortalidad son

diabetes, hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica. Respecto a los biomarcadores, la concentración elevada de ferritina, DHL y Dímero D, también son factores de riesgo asociados con mortalidad.

El reconocimiento temprano de estos factores puede ayudar a implementar mejores estrategias de tratamiento y de esta forma reducir la mortalidad de los pacientes. Es importante la identificación de estos hallazgos, porque el comportamiento de los pacientes con COVID-19 puede ser diferente en cada área médica. Esta investigación permite el conocimiento de los pacientes que se reciben en los hospitales de la Secretaría de Salud del estado de Puebla.

Referencias

1. Coronavirus COVID19 comunicado técnico diario [Internet]. Gobierno de México, Secretaría de Salud. 2022 [citado 19 Junio 2022]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/informe-tecnico-diario-covid19-2022>
2. Wei-jie G, Zheng-yi N, Yu H, Wen-hua L, Chun-quan O, Jian-xing H, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl* 2020; 395: 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Richardson S, Hirsch J, Mangala D, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; 20: 2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775.
5. Vila C, Satue G, Vila R, et al. COVID19-related and all-cause mortality risk among middle-aged and older adults across the first epidemic wave of SARS-COV-2 infection: a population-based cohort study in Southern Catalonia, Spain, March-June 2020. *BMC Public Health* 2021; 21 (1):1795. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11879-2>.
6. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013;310(20):2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053.
7. Barek M, Aziz M, Islam MS. Impact of age, sex, comorbidities and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: A meta-analysis with 55 studies and 10014 cases. *Heliyon* 2020; 6(12): e05684. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e05684.
8. Hueda Zavaleta M, Copaja Corzo C, Brdales Silva F, Flores Palacios R, Barreto Rocchetti L, Benites Zapata V, et al. Factores asociados a la muerte por COVID-19 en pacientes admitidos en un hospital público en Tacna Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2021; 38(2): 214-23. DOI: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.7158>.
9. Bergman J, Ballin M, Nordstrom A. Risk factors for COVID-19 diagnosis, hospitalization, and subsequent all-cause mortality in Sweden: a nationwide study. *Eur J Epidemiol* 2021; 36(3): 287-298. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00732-w>.
10. Vila-Corcoles A, Satue-Gracia E, Vila-Rovira A, et al. COVID19-related and all-cause mortality risk among middle-aged and older adults across the first epidemic wave of SARS-COV-2 infection: a population-based cohort study in Southern Catalonia, Spain, March. *BMC Public Health* 2021; 21(1): 1795. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11879-2>.
11. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA NetwOpen* 2020; 3 (6): e2012270. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.12270.

ORCID

María del Rocío Hernández Morales: <https://orcid.org/0000-0002-5779-138X>

Sandra Maldonado Castañeda: <https://orcid.org/0000-0002-6409-4224>

Eleazar Mancilla Hernández: <https://orcid.org/0000-0001-9870-8039>

Irving Amaro Zarate: <https://orcid.org/0000-0002-1493-1370>

Margarita Aguirre Barbosa: <https://orcid.org/0000-0001-9637-0054>

Samara Nazarala Sanchez: <https://orcid.org/0000-0002-1393-2435>

Dermatitis atópica en adultos durante la pandemia por COVID-19

Atopic dermatitis in adults during the COVID-19 pandemic

Laura Sinai Parra-Jaramillo, Adriana Ramírez-Rico, Martha Alejandra Morales-Sánchez

Abstract

Objective: To evaluate the clinical course of atopic dermatitis (AD) in adults during the COVID-19 pandemic and to evaluate their comorbidities and cardiovascular risk.

Methods: A cross-sectional study was conducted in adults with AD. Severity and control of AD, quality of life, levels of psychological stress, depression and cardiovascular risk were measured.

Results: Forty-two patients were included. A decrease in POEM score (11.83 vs 10.12; $p=0.004$) and PO-SCORAD (37.77 vs 32.49; $p=0.001$) was observed in comparison to the scores at pandemic onset. The quality of life correlated with the severity of AD ($p<0.0001$) while the levels of stress and depression did not show association. Most patients had a low cardiovascular risk.

Conclusions: The results suggest a decrease in the current severity of AD compared with severity before pandemic. Quality of life is associated with AD severity.

Keywords: Atopic dermatitis; Cardiovascular risk; COVID-19.

Resumen

Objetivo: Evaluar el curso clínico de pacientes adultos con dermatitis atópica durante la pandemia por COVID-19, e identificar las comorbilidades y el riesgo cardiovascular.

Métodos: Estudio transversal, llevado a cabo en adultos con dermatitis atópica. Se evaluó la gravedad y el control de la dermatitis, la calidad de vida, el grado de estrés psicológico, depresión y riesgo cardiovascular.

Resultados: Se seleccionaron 42 pacientes. Se observó una disminución en el puntaje del POEM (11.83 vs 10.12; $p=0.004$) y del PO-SCORAD (37.77 vs 32.49; $p=0.001$) con relación al inicio de la pandemia. La calidad de vida se correlacionó con la gravedad de la dermatitis atópica ($p<0.0001$) a diferencia de los grados de estrés y depresión. La mayoría de los pacientes tuvo riesgo cardiovascular bajo.

Conclusiones: Se encontró disminución de la gravedad actual de la dermatitis atópica comparada con la gravedad antes de la pandemia. La calidad de vida se asocia con la gravedad de la dermatitis atópica.

Palabras clave: Dermatitis atópica; Riesgo cardiovascular; COVID-19.

Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Servicios de Salud Pública de la Ciudad de México.

Correspondencia:

Martha Alejandra Morales Sánchez
marthamoralesanchez@gmail.com

Recibido: 26-01-2022

Aceptado: 17-10-2022

DOI: 10.29262/ram.v69i2.1067

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel de origen multifactorial.¹ Afecta la calidad de vida de quien la padece. El estado socioeconómico,² tabaquismo,³ microbiota cutánea e intestinal,⁴ estrés,^{5,6} contaminación ambiental,⁷ consumo de alcohol,⁸ exposición a radiación ultravioleta⁴ y concentraciones séricas de vitamina D⁹ son factores que influyen en la manifestación de la dermatitis atópica.

La pandemia por COVID-19 ha llevado a cambios en el estilo de vida que pueden repercutir en enfermedades crónicas, como la dermatitis atópica.¹⁰⁻¹³ Los cambios en la dieta, menor exposición al sol, cambios en la temperatura y la humedad ambientales derivados del confinamiento, la mayor exposición a contaminantes intradomiciliarios (humo de tabaco) y la dificultad para recibir atención dermatológica durante la pandemia pueden interferir con el control de la dermatitis atópica.¹²

La dermatitis atópica se ha relacionado con alergias^{14,15} y, recientemente se ha considerado importante evaluar el riesgo cardiovascular en los pacientes, pues la dermatitis representa una enfermedad con inflamación sistémica.¹⁶

Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue evaluar el curso clínico de pacientes adultos con dermatitis atópica durante la pandemia por COVID-19, e identificar las comorbilidades y el riesgo cardiovascular.

Métodos

Estudio transversal, llevado a cabo de junio a octubre de 2021 en el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México. Se reclutaron pacientes adultos con dermatitis atópica diagnosticados entre enero y diciembre de 2019. Se excluyeron los pacientes que no mantuvieron comunicación a distancia o que requirieran asistencia de un familiar o cuidador. Los pacientes se identificaron a través de la base de datos del Centro Dermatológico y se les invitó a participar por vía telefónica.

Se les solicitó responder los siguientes cuestionarios de auto-aplicación: POEM y PO-SCORAD, el control de la enfermedad en los últimos 7 días (Atopic Dermatitis Control Tool, ADTC), la calidad de vida (Dermatology Life Quality Index, DLQI), estrés psicológico (Escala de estrés percibido) y depresión (Inventario de depresión de Beck). Para evaluar el riesgo cardiovascular se efectuó la determinación de colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, glucosa y hemoglobina glucosilada (HbA1c). Se midieron las variables antropométricas (peso, talla, índice de masa corporal, perímetro abdominal, índice cintura-cadera) y la presión arterial. La calidad de la dieta se evaluó a través de la Automated Self-Administered 24-Hour (ASA24[®]) Dietary Assessment Tool.¹⁷ La actividad física se evaluó mediante el Cuestionario Internacional de Actividad Física IPAQ (International Physical Activity Questionnaires),¹⁸ y el tabaquismo a través de la fórmula: (cigarros por día) (años fumando)/20. El consumo de alcohol se estimó con el cálculo de los gramos ingeridos por día, mediante la fórmula: (volumen de alcohol en centímetros cúbicos) (graduación de la bebida alcohólica) (0.8)/100.¹⁹ El riesgo de sufrir eventos cardiovasculares a 10 años se calculó con la escala de Globorisk.²⁰

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 19. Se estableció el intervalo de confianza del 95% y se consideró estadísticamente significativo el valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se seleccionaron 42 pacientes: 71.4% mujeres y 28.6% hombres, con edad promedio de 28.69 años (DE 8.17 años). El 82% fueron estudiantes o profesionista y el 95% tenía al menos la preparatoria concluida.

Gravedad de la enfermedad. El puntaje medio del POEM antes de la pandemia (POEMpre) fue de 11.83 (DE 7.34; IC 9.54-14.12), mientras que el actual (POEMpost) de 10.12 (DE 6.53; IC 8.08-12.15), $p=0.004$ (**Figura 1**). El puntaje medio del PO-SCORAD antes de la pandemia (PO-SCORADpre) fue de

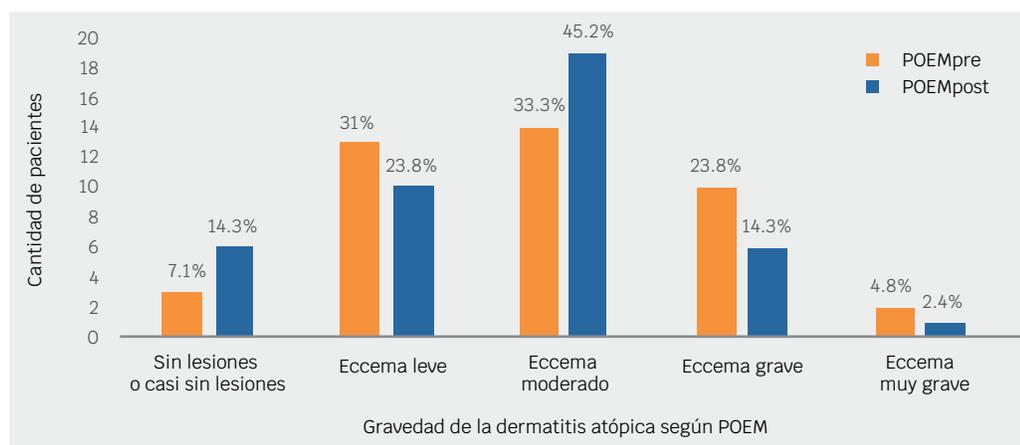


Figura 1. Gravedad de la dermatitis atópica antes y después de la pandemia por COVID-19, según POEM.

37.77 (DE 17.32) y el actual (PO-SCORADpost) de 32.49 (DE 17.17), $p=0.001$ (Figura 2). Los pacientes que refirieron no tener tratamiento actualmente (57.1%) tuvieron un PO-SCORAD promedio de 34.26, mientras que quienes continuaron con tratamiento obtuvieron un puntaje promedio de 30.12.

Control de la enfermedad. El puntaje promedio del ADCT fue de 8.31 (DE 4.92). De acuerdo con este puntaje, el 42.9% tuvo dermatitis atópica controlada y el 57.1% descontrolada. De quienes refirieron no usar tratamiento actualmente, 33.3% mostró dermatitis atópica controlada, mientras que el 66.7% descontrolada, comparados con el 55.6 y 44.4% de los que recibían tratamiento, respectivamente.

Calidad de vida. La mediana del DLQI fue de 7 puntos. El 33.3% de los pacientes mostró afectación mínima, 33.3% moderada, 14.3% grave, 9.5% muy grave y 9.5% no tuvo ninguna afectación (Figura 3). Se observó correlación entre el PO-SCORADpost y el DLQI ($r=0.725$; $p>0.0001$).

Estrés percibido. La media del puntaje de la escala de estrés percibido fue de 27.38 (DE 7.92). El 47.6% se clasificó con grado de estrés bajo, 35.7% intermedio y 17% alto (Figura 4). La gravedad de la dermatitis atópica no se correlacionó con el estrés percibido ($r=0.288$; $p=0.64$).

Depresión. La mediana del puntaje de la escala de Beck fue de 16.5 (p25 7, p75 27 puntos). El 45.2% de los pacientes no tuvo depresión, 19% depresión leve, 16.7% moderada y 19% severa (Figura 5). No se observó correlación entre el grado de depresión y la gravedad de la dermatitis atópica.

Riesgo cardiovascular. La media de los valores de los estudios de laboratorio y de las medidas antropométricas se muestran en el Cuadro 1. Según el IMC, el 54.5% de los pacientes tenía peso normal y 36.4% sobrepeso. Para la medida del perímetro abdominal, el 63.6% mostró una medición de riesgo. En cuanto a la tensión arterial, el 31.8% tuvo tensión elevada. El 31.8% de los casos mostró tabaquismo activo y

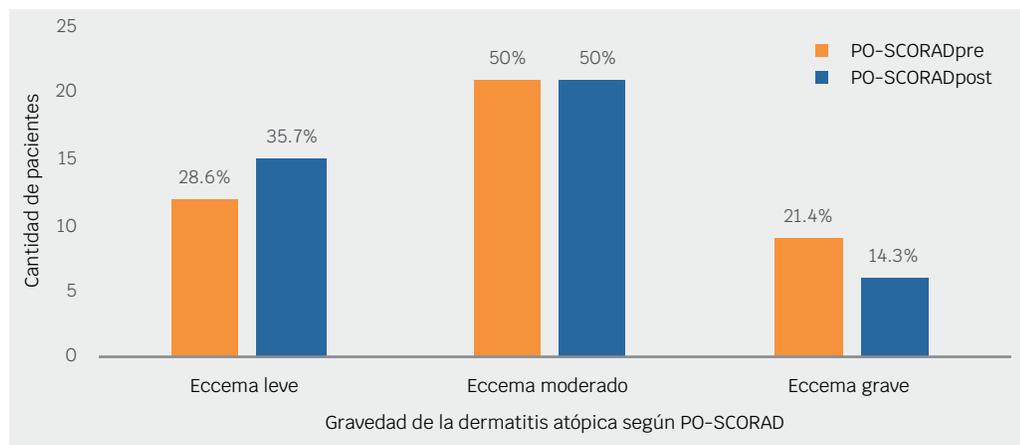


Figura 2. Gravedad de la dermatitis atópica antes y después de la pandemia por COVID-19, según PO-SCORAD.

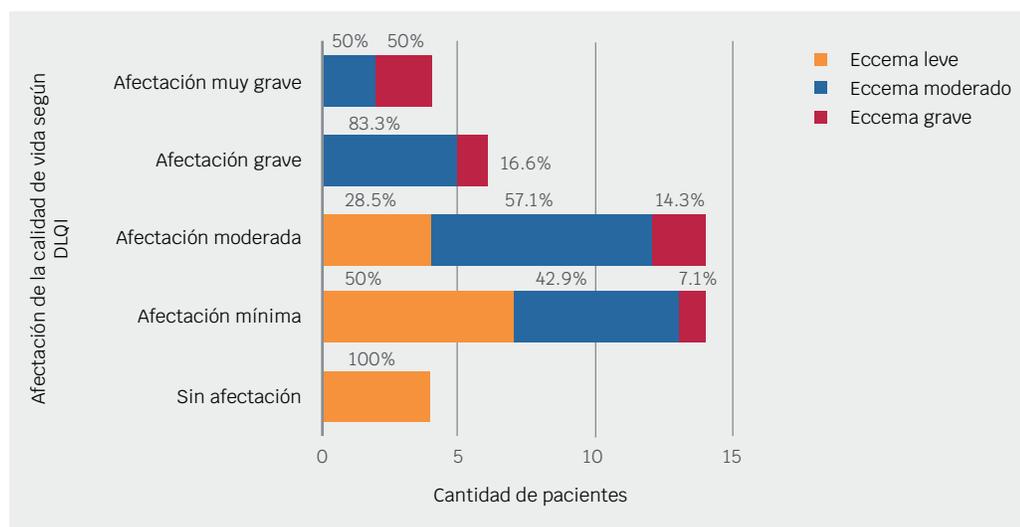


Figura 3. Gravedad de la dermatitis atópica según PO-SCORADpost y afectación de la calidad de vida.

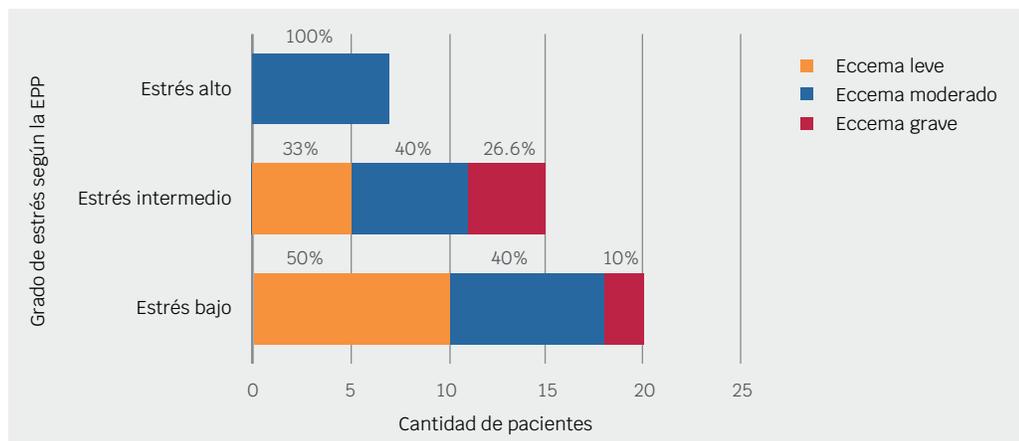


Figura 4. Gravedad de la dermatitis atópica según PO-SCORADpost y grado de estrés psicológico.

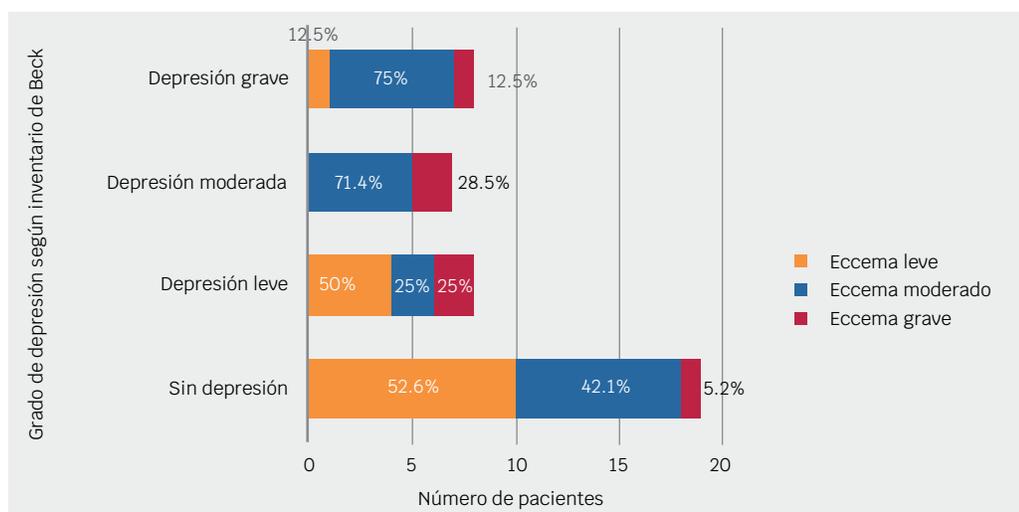


Figura 5. Gravedad de la dermatitis atópica según PO-SCORADpost y grado de depresión.

Cuadro 1. Media de valores de laboratorio y medidas antropométricas asociados con riesgo cardiovascular.

Variable	Media ± DE
Colesterol	153.9 ± 40.6 mg/dL
LDL	85.5 ± 27.8 mg/dL
HDL	48.0 ± 9.2 mg/dL
Triglicéridos	114.2 ± 65.9 mg/dL
Glucosa	88.3 ± 7.0 mg/dL
Hb A1C	5.29 ± 0.36 %
IMC	24.2 ± 3.5
Perímetro abdominal en hombres	92.6 cm
Perímetro abdominal en mujeres	83.2 cm
Tensión arterial sistólica	114.4 ± 11.0 mmHg
Tensión arterial diastólica	69.7 ± 8.4 mmHg
Actividad física	1285.5 MET'S /día
Dieta	2296 kCal/día

todos se categorizaron fumadores leves, según el cálculo del índice tabáquico. El 72.7% reportó consumo de alcohol activo, en su mayoría clasificados bebedores en grado moderado a bebedores en gran riesgo. El 45.4% refirió actividad física moderada. En la valoración de la dieta, el percentil 50 para las kilocalorías consumidas al día fue de 2296 kCal. A través de la escala Globorisk, el 86.4% de los pacientes tuvo $\leq 1\%$ de riesgo de eventos cardiovasculares y el resto (13.6%) se mantuvo en 1%, clasificados con riesgo muy bajo.

Discusión

Debido al confinamiento y al distanciamiento social, como medidas para mitigar la pandemia por SARS-CoV2, el seguimiento de los pacientes con dermatitis atópica disminuyó al 50% en nuestro centro. Este estudio permitió conocer el curso clínico de la dermatitis atópica durante los últimos dos años. La mayoría de los pacientes reclutados fueron adultos jóvenes, y durante el periodo de estudio disminuyó la gravedad de la dermatitis atópica, documentada mediante el instrumento POEM y el PO-SCORAD.

Los cambios en el estilo de vida son factores que contribuyen con mal control de la dermatitis atópica,¹⁰⁻¹³ sin embargo, en este estudio se evidenció lo contrario, pues la mayoría de los pacientes pudo participar a distancia, y esto les permitió tener un mejor apego al tratamiento. Sólo quienes suspendieron el tratamiento mostraron descontrol de la dermatitis atópica. Pourani y colaboradores²¹ reportaron que el 60% de los pacientes tuvo exacerbación de la dermatitis atópica durante la pandemia por COVID-19, lo que coincide con lo observado en este estudio.

Se encontró correlación entre la calidad de vida y la gravedad de la dermatitis atópica. Silverberg y su grupo de trabajo mostraron resultados similares en más de 600 pacientes, observaron que el aumento en la gravedad de la dermatitis atópica, evaluada mediante los cuestionarios PO-SCORAD y POEM se correlaciona con aumento en las puntuaciones del DLQI.²² Se ha documentado que los pacientes con dermatitis atópica tienen mayor prevalencia de estrés; sin embargo, en nuestro estudio, aunque se observó una tendencia en los grados de estrés y la gravedad de la dermatitis atópica, no se logró demostrar una asociación estadísticamente significativa, debido al tamaño de muestra. Otros estudios han estimado que la prevalencia de depresión es alta en adultos con dermatitis atópica, así como las tendencias suicidas,^{23,24} y esta prevalencia tiene una correlación positiva con la gravedad de la enfermedad. Y aunque en nuestra población se observó una prevalencia alta de depresión, en más del 50%, no encontramos asociación con la gravedad del eccema, debido a la coexistencia factores desencadenantes adicionales, como el aislamiento y la pérdida de familiares que ha ocasionado la pandemia por la Covid-19.

Existe evidencia contradictoria que asocia la dermatitis atópica con los factores de riesgo cardiovascular, principalmente el peso corporal.^{25,26} En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes tuvo un perfil metabólico normal, y sólo en la medición del perímetro abdominal (63.6%) se observó riesgo, debido a la distribución de grasa de predominio central. Las concentraciones de hemoglobina glicosilada se encontraron en valores de prediabetes en el 28.6%, lo que

puede ser el resultado de la alta prevalencia de la enfermedad en la población mexicana y no como resultado de la dermatitis atópica. Sin embargo, estos hallazgos deben corroborarse en estudios futuros. Silverberg y su grupo²² informaron resultados similares en su estudio con 600 pacientes, donde observaron que el aumento en la gravedad de la dermatitis atópica se asocia con alto riesgo de obesidad, hipertensión, prediabetes, diabetes y colesterol. Estos factores, al mismo tiempo se relacionan con incremento del tabaquismo, consumo de alcohol y escasa actividad física vigorosa diaria.²⁷ No obstante, el estudio de Standl y sus colaboradores²⁸ no mostró riesgo cardiovascular elevado en adultos con dermatitis atópica. La evidencia contradictoria del riesgo cardiovascular obliga a realizar más estudios al respecto en diferentes poblaciones.

La principal limitación de este estudio fue el tamaño de la muestra y que se haya incluido una población muy específica, conformada por pacientes con acceso a internet, jóvenes en su mayoría. Por tanto, la muestra puede no ser representativa de todos los adultos con dermatitis atópica y no permite generalizar los resultados. También es importante considerar que las respuestas de las preguntas de los cuestionarios auto-aplicables están sujetas a sesgos de memoria.

Conclusiones

De acuerdo con los datos obtenidos, existe disminución de la gravedad actual de la dermatitis atópica comparada con la gravedad antes del inicio de la pandemia por COVID-19 en pacientes adultos. No se encontró asociación significativa entre dermatitis atópica y factores de riesgo cardiovascular; sin embargo, se requieren estudios adicionales para determinar si existe una verdadera asociación. La dermatitis atópica repercute en la calidad de vida de los pacientes, y ésta se vuelve mayor a medida que se incrementa la enfermedad. El uso de cuestionarios auto-aplicables para la vigilancia de pacientes con dermatitis atópica representa una herramienta útil en estos momentos, en los que se ha dificultado el acceso a la atención médica dermatológica presencial.

Referencias

1. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy* 2018;73:1284-1293.
2. Uphoff E, Cabieses B, Pinart M, et al. A systematic review of socio-economic position in relation to asthma and allergic diseases. *Eur Clin Respir J* 2015;46:364-374.
3. Kantor R, Kim A, Thyssen JP, et al. Association of atopic dermatitis with smoking: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:1119-1125.
4. Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy* 2020;75:63-74.
5. Lin TK, Zhong L, Santiago JL. Association between stress and the HPA axis in the atopic dermatitis. *Int J Mol Sci* 2017;18:2131.

6. Cheng BT, Silverberg JI. Depression and psychological distress in US adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:179-185.
7. Ngoc LT, Park D, Lee Y, et al. Systematic review and meta-analysis of human skin diseases due to particulate matter. *Int J Environ Res* 2017;14:1458.
8. Halling-Overgaard AS, Hamann CR, Holm RP, et al. Atopic dermatitis and alcohol use—a meta-analysis and systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:1238-1245.
9. Hattangdi-Haridas SR, Lanham-New SA, Wong WH, et al. Vitamin D deficiency and effects of vitamin D supplementation on disease severity in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis in adults and children. *Nutrients*. 2019;11:1854.
10. Patruno C, Nisticò SP, Fabbrocini G, et al. COVID-19, quarantine, and atopic dermatitis. *Med Hypotheses* 2020;143:109852.
11. Lan J, Song Z, Miao X, et al. Skin damage among health care workers managing coronavirus disease-2019. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:1215-1216.
12. Garcovich S, Bersani FS, Chiricozzi A, et al. Mass quarantine measures in the time of COVID-19 pandemic: psychosocial implications for chronic skin conditions and a call for qualitative studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020.
13. Chrostowska-Plak D, Reich A, Szepietowski JC. Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:e239-242.
14. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:144-151.
15. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *Am J Clin Dermatol* 2018;19:821-838.
16. Bulger DA, Minhas S, Asbeutah AA, et al. Chronic Systemic Inflammatory Skin Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Curr Probl Cardiol* 2021;46:100799.
17. Automated Self-Administered 24-Hour (ASA24®) Dietary Assessment Tool (Internet). National Cancer Institute (NCI). (Citado de Junio a Octubre 2021). Disponible en : : <https://epi.grants.cancer.gov/asa24>.
18. Hagströmer M, Oja P, Sjöström M. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr* 2006;9:755-762.
19. Jimenez M, Monasor R, Rubio G. Instrumentos de evaluación en el alcoholismo. *Trastornos Adictivos*. 2003; 5:13-22.
20. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (GloboRisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:339-355.
21. Pourani MR, Ganji R, Dashti T, et al. Impact of COVID-19 Pandemic on Patients with Atopic Dermatitis. *Actas Dermosifiliogr* 2021.
22. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: a population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:340-347.
23. Patel KR, Immaneni S, Singam V, et al. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:402-410.
24. Rønnestad AT, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, et al. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2018;79:448-456.
25. Zhang A, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:606-616 e604.
26. Ascott A, Mulick A, Yu AM, et al. Atopic eczema and major cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1821-1829.
27. Silverberg JI, Greenland P. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:721-8.e6.
28. Standl M, Tesch F, Baurecht H, et al. Association of Atopic Dermatitis with Cardiovascular Risk Factors and Diseases. *J Invest Dermatol*. 2017;137:1074-1081.

ORCID

Martha Alejandra Morales Sánchez: 0000-0002-1180-6750

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**

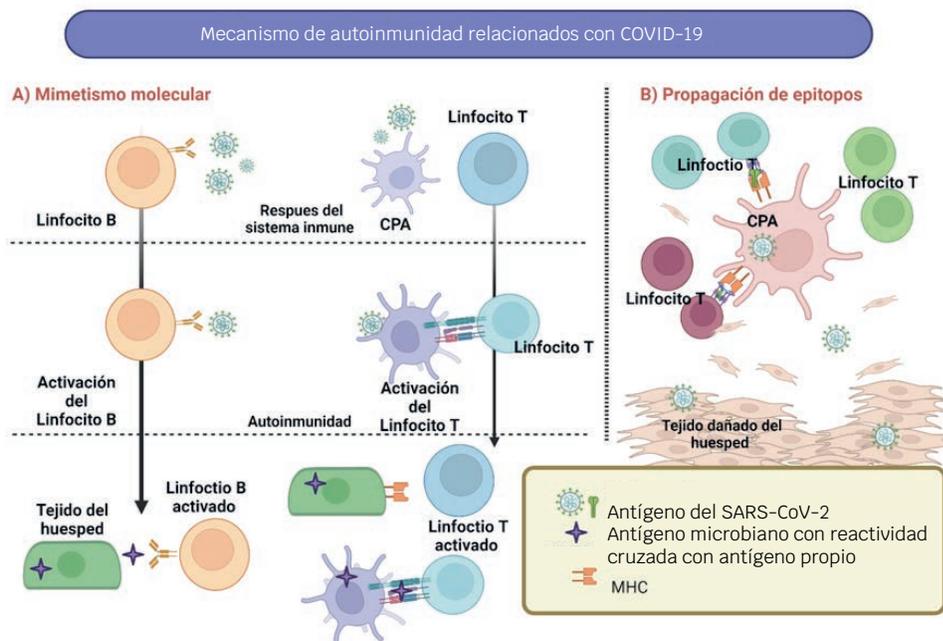


Figura 1. Mimetismo molecular como mecanismo de autoinmunidad y propagación de epítomos: A) modelo de “mimetismo molecular” que produce autoinmunidad, y B) “Propagación de epítomos”: la infección viral persistente genera daño tisular, con subsiguiente liberación de autoantígenos, mientras las CPA captan 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-centrómero 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

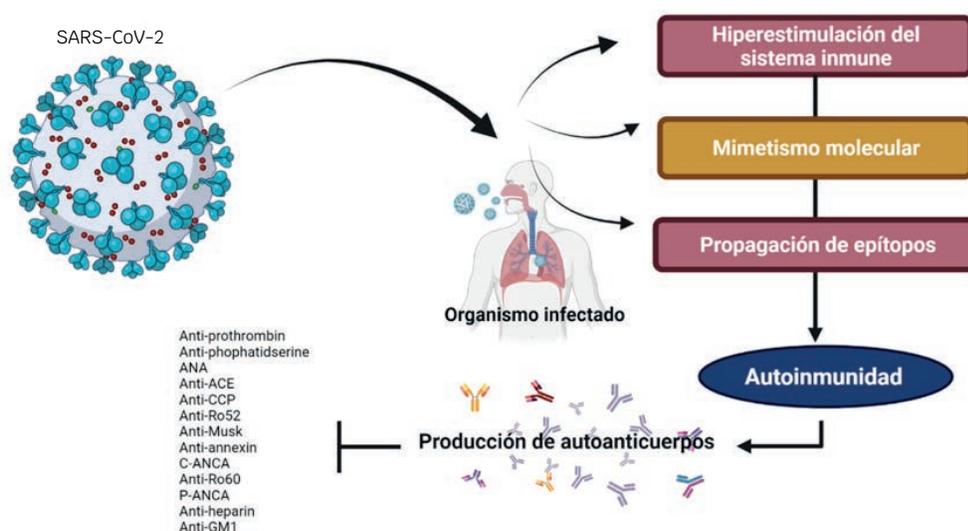


Figura 2. Componentes del virus SARS-CoV-2. Se muestra el virus SARS-CoV-2 con sus proteínas de superficie y mecanismos de producción de autoanticuerpos. Se indican algunos autoanticuerpos detectados en pacientes que contrajeron la infección.

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/ μ 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 (ARMPS) 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

Alergia a la vacuna Pfizer-BioNTech® demostrada mediante pruebas cutáneas

Allergy to Pfizer-BioNTech® vaccine demonstrated by skin testing

Carlos David Estrada-García,¹ Ana Paola Macías-Robles,² Rosa María Cortés-Grimaldo,³ Hilda Lilian Carvajal-Alonso,⁴ Marlen Barreto-Alcalá,⁵ Adriana Ramírez-Nepomuceno,⁵ David Esparza-Amaya,⁵ Kareli Guadalupe Coronado-Hernández,¹ Britza Barrios-Díaz,¹ Héctor Hugo Campos-Téllez⁴

Abstract

Background: The Pfizer-BioNTech® BNT162b2 vaccine, provides 95% effectiveness from the second dose onwards. The reported rate of anaphylaxis to COVID-19 vaccines is 4.7 cases/million doses administered.

Case report: 30-year-old female, health professional, history of allergic rhinitis, asthma, reaction to eye cosmetics and adhesive tape: erythema, edema, and local pruritus. Immediately after application of the first dose of Pfizer-BioNTech vaccine, she presented grade III anaphylaxis. The patient was stratified, phenotyped and skin tests with PEG 3350 were positive. A recommendation was issued not to reapply vaccine containing polyethylene glycol and alternatives were offered.

Conclusion: An adequate risk stratification should be performed before applying mRNA-based COVID-19 vaccines for the first time in at-risk groups. In case of anaphylaxis at the first dose, phenotyping and further study with PEG skin tests should be performed and vaccination alternatives should be offered.

Key words: Allergy, Anaphylaxis, Pfizer-BioNTech®, Skin testing, Polyethylene glycol.

Resumen

Introducción: La vacuna Pfizer-BioNTech® BNT162b2 proporciona efectividad del 95% a partir de la segunda dosis. La tasa de anafilaxia reportada de vacunas para COVID-19 es de 4.7 casos por millón de dosis administradas.

Reporte de caso: Paciente femenina de 30 años, profesional de la salud, con antecedentes de rinitis alérgica, asma, reacción a productos cosméticos en los párpados y al pegamento de la cinta adhesiva (eritema, edema y prurito local). Posterior a la aplicación de la primera dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech® tuvo un evento de anafilaxia grado III. Se estratificó, fenotipificó y efectuaron pruebas cutáneas con PEG-3350, que resultaron positivas. Se sugirió no aplicar la aplicar vacuna de refuerzo que contuviera polietilenglicol y se ofrecieron alternativas de tratamiento.

Conclusión: Es importante efectuar la adecuada estratificación de riesgo antes de aplicar las vacunas para COVID-19 basadas en ARNm por primera vez. En caso de anafilaxia es necesario fenotipificar y ampliar el estudio con pruebas cutáneas con PEG, además de otorgar alternativas de vacunación.

Palabras clave: Alergia; Anafilaxia; Pfizer-BioNTech®; Pruebas cutáneas; Polietilenglicol

¹ Residente de primer año de Alergia e Inmunología.

² Médico adscrito y profesora titular de la sub-especialidad en Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

³ Médico adscrito.

⁴ Jefa del servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

⁵ Residente de segundo año de Alergia e Inmunología.

Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco.

Correspondencia

Carlos David Estrada García
finster-17@hotmail.com

Recibido: 15-02-2022

Aceptado: 30-10-2022

DOI: 10.29262/ram.v69i2.1088

Introducción

Desde la descripción de los primeros casos en China, en diciembre de 2019, el virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, ha generado más de 336.7 millones de infecciones y casi 5.5 millones de muertes en todo el mundo para octubre de 2021, de acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹

El 11 de diciembre de 2020 fue aprobada la vacuna *Pfizer-BioNTech*® BNT162b2 por la *Food and Drug Administration*, basada en tecnología de ARN mensajero (ARNm), que es transportado mediante nanopartículas lipídicas que contienen polietilenglicol 2000 (PEG) y funciona como estabilizador de las mismas. El esquema de dos dosis (separadas por 21 días), cada una de 30 mcg, proporciona una efectividad del 95% en individuos mayores de 16 años, a partir de 7 días de la aplicación de la segunda dosis.² La recomendación actual del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) es recibir una tercera dosis, también llamada dosis de refuerzo, al menos 6 meses posteriores para completar la serie de las primeras dos dosis en personas mayores de 18 años.³

La tasa más reciente de anafilaxia reportada a vacunas para COVID-19 es de 4.7 casos por 1 millón de dosis administradas.⁴

Aunque las reacciones alérgicas severas representan un riesgo, los beneficios de la vacunación sobrepasan este tipo de riesgos en la mayoría de los individuos. El miedo o la incertidumbre que pueden causar los efectos secundarios en la población también puede generar duda o negación de su aplicación, llevando a comprometer la inmunidad del rebaño y con esto incidir en el control de la pandemia.

Reporte de caso

Paciente femenina de 30 años, originaria de Aguascalientes, médico residente de Urgencias pediátricas, con antecedentes personales de rinitis alérgica y asma; pruebas cutáneas positivas a pólenes de pastos, malezas, ácaro de polvo, epitelio de perro y hongos, sin tratamiento con inmunoterapia alérgico-específica.

En marzo de 2021 recibió la primera dosis de la vacuna *Pfizer-BioNTech*®. Cinco minutos después de la aplicación tuvo un evento de tos seca, que evolucionó hasta convertirse en tos con accesos, agregándose prurito y sensación de cuerpo extraño faríngeo, descenso de la saturación de oxígeno por oximetría de pulso de 72%, palidez generalizada y náuseas, acompañada de hipertensión transitoria. Recibió oxígeno suplementario con mascarilla simple, en posición decúbito supino, con cuatro aplicaciones de beta agonista de acción corta inhalado en dos ocasiones, además de difenhidramina e hidrocortisona por vía intravenosa, con lo que disminuyeron los síntomas en los primeros minutos de haber manifestado el cuadro; no se administró adrenalina.

Acudió al servicio de Alergia e Inmunología por antecedente de eritema, edema y prurito palpebral posterior a la aplicación de un producto cosmético en los párpados (rímil de pestañas), que cedió con la ingesta de un antihistamínico por vía oral. Después del contacto cutáneo inmediato con pegamento de cinta adhesiva de uso hospitalario manifestó un exantema maculo-papular, pruriginoso, de forma local. Negó consumir laxantes con contenido de PEG, ni reacciones adversas luego de la ingesta de fármacos u otros productos cosméticos, de aseo personal o del hogar.

Se estratificó a la paciente con alto riesgo de aplicación de la segunda dosis de la vacuna *Pfizer-BioNTech*® por el antecedente de anafilaxia potencial a la primera aplicación; por tanto, se realizó la fenotipificación con las características clínicas de la reacción presentada y, previo consentimiento informado, se llevaron a cabo pruebas epicutáneas con macrogol 3350 (**Cuadro 1**) en tres diluciones, que resultaron negativas (**Figura 1**), por lo que se efectuaron pruebas intradérmicas con acetato de metilprednisolona, con resultado positivo en la dilución 1:1000 (**Figura 2**).

Debido al antecedente sugerente de hipersensibilidad a productos con PEG, el contexto clínico de anafilaxia y los resultados de las pruebas cutáneas, se decidió no aplicar la segunda dosis de la vacuna para COVID-19 con *Pfizer-BioNTech*® u otra con base de ARNm (por ejemplo, *Moderna*®).

Cuadro 1. Pruebas epicutáneas.

Epicutáneas (20 minutos)	Control positivo (Dihidrocloruro de histamina 10 mg/ml)	Control negativo (Solución Evans)	Macrogol (PEG 3350)		
			Diluc. 1 1.7 mg/ml (1/100)	Diluc. 2 17 mg/ml (1/10)	Diluc. 3 170 mg/ml (1/1)
	4 mm	0 mm	0 mm	0 mm	1 mm
Intradérmicas	Acetato de metilprednisolona 0.04 mg/ml (Dilución 1/1000)				
	Tamaño inicial de la pápula	Tamaño de la pápula después de 20 min	Control negativo (solución de Evans)		
	4 mm	7 mm	0 mm		



Figura 1. Pruebas epicutáneas: **no se observan** pápulas después de 20 min de aplicar macrogol 3350 en diluciones 1 (1/100); 2 (1/10) y 3 (1/1).



Figura 2. Pruebas intradérmicas: se observa una pápula de 7 mm de diámetro a los 20 minutos de la aplicación de PEG 3350 (acetato de metilprednisolona 0.04 mg/ml), en dilución 1:1000 (círculo azul). Control negativo de 0 mm (círculo blanco).

Se emitió la recomendación de vacunas alternativas y cuatro semanas después del evento se aplicó una dosis de *SinoVac*®, sin mostrar reacciones adversas.

Por el antecedente personal de tolerancia a la vacuna para Hepatitis B, DPT e Influenza, que contienen polisorbato 80, se decidió no efectuar pruebas cutáneas adicionales con este compuesto y se emitió la recomendación de que, en caso de requerir dosis de refuerzo, podrá aplicarse la vacuna basada en vectores virales con adenovirus (*AstraZeneca ChAdOx1*®).

La paciente se dio de alta del servicio de Alergia e Inmunología con recomendaciones generales y específicas, evitando la aplicación de vacunas, fármacos y otros productos que contengan PEG.

Discusión

La vacuna *Pfizer BioNTech*® *BNT162b2* contiene 4 lípidos, incluido el ALC-0159, un conjugado PEG/lípido (lípido PEGilado), específicamente N,N-dimiristilamida de ácido hidroxiacético, que contribuye con la estabilización de la nanopartícula por un mecanismo estérico a través del PEG.⁵ La tecnología de PEGilación evita la degradación del ARNm, incrementa su solubilidad en agua y aumenta su biodisponibilidad.⁶

Otros excipientes son sacarosa, cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato disódico dihidratado, dihidrogenofosfato de potasio y agua para la inyección.⁷

Hasta el momento existe evidencia limitada que indique la participación de componentes responsables de las reacciones de hipersensibilidad de las vacunas para COVID-19; sin embargo, el más fuertemente sospechado en la anafilaxia es el PEG, también conocido como macrogol, que pertenece a una familia de polímeros de óxido de etileno, con características hidrofílicas. Existe correlación directamente proporcional entre la alergenicidad y el peso molecular del PEG. Se utilizan como ingredientes activos en medicamentos, productos de uso hospitalario, cosmético y del hogar.

La mayor parte de las reacciones adversas provocadas por la vacuna *Pfizer-BioNTech*® se reportan en mujeres. Los síntomas más frecuentemente son prurito, exantema, comezón y sensación de irritación en la faringe, además de síntomas respiratorios leves.

Aunque la sensibilización a PEG en trabajadores de la salud no se ha estudiado, es posible que puedan tener una tasa más que la población general.⁶

En el contexto de la vacunación con *Pfizer BioNTech*® *BNT162b2*, existe evidencia que las moléculas de PEG y su unión covalente con productos o fármacos (PEGilados) pueden causar reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE, incluida la anafilaxia.⁸ Por tanto, el antecedente de hipersensibilidad a PEG documentada en los pacientes representa un criterio de contraindicación para la aplicación de las vacunas *Pfizer BioNTech*® y *Moderna*®.

Cuando están indicadas, las pruebas cutáneas deben efectuarse por alergólogos o inmunólogos con experiencia en el diagnóstico de alergia a PEG, debido al riesgo de anafilaxia. El tratamiento de primera línea en casos de anafilaxia es la administración de adrenalina, y su aplicación prioritaria no debe retrasarse por la aplicación de otros protocolos, por ejemplo: corticoides y antihistamínicos.⁶ Se ha propuesto la administración de Miralax® y acetato de metilprednisolona, que contienen PEG 3350.⁹

Hasta la fecha se han reportado tres casos de sospecha de hipersensibilidad a la vacuna *Pfizer-BioNTech*®, que han logrado recibir la segunda dosis posterior a las pruebas cutáneas negativas con la vacuna.¹⁰

Conclusión

Es importante efectuar la adecuada estratificación de riesgos antes de aplicar las vacunas para COVID-19 basadas en ARNm por primera vez. En caso de anafilaxia, es necesario fenotipificar y ampliar el estudio con pruebas cutáneas con PEG, además de otorgar alternativas de vacunación.

Agradecimientos

A los Dres. Ruth Alejandrina Castillo Sánchez, Roberto Francisco Garibaldi Covarrubias, Juan Carlos Barrera de León, y Rosa Ortega Cortés.

Conflicto de interés

No se declaran conflictos de interés.

Referencias

- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2022. <https://covid19.who.int/info/>
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383(27):2603-2615. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.
- Oliver S. Updates to the Evidence to Recommendation Framework: Pfizer-BioNTech and Moderna COVID-19 vaccine booster doses. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-09-22-23.html>
- Shimabukuro T, Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *J Am Med Assoc* 2021;325(8):780-781. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2775646>
- Rutkowski K, Mirakian R, Till S, et al. Adverse reactions to COVID-19 vaccines: A practical approach. *Clin Exp Allergy*. John Wiley and Sons Inc 2021; 51:770-777. DOI: 10.1111/cea.13880.
- Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J*. Elsevier Inc 2021;14(2):100517. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100517
- Moghim SM. Allergic Reactions and Anaphylaxis to LNP-Based COVID-19 Vaccines. *Mol Ther Cell Press* 2021;29:898-900. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.01.030
- Stone CA, Liu Y, Relling MV, et al. Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates: More Common Than We Have Recognized. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2019;7(5):1533-1540.e8. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.12.003
- Banerji A, Wickner PG, Saff R, et al. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology 2021;9:1423-1437. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.12.047
- Kelso JM. Misdiagnosis of systemic allergic reactions to mRNA COVID-19 vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;127(1):133-134. <http://www.annallergy.org/article/S108112062100257X/fulltext>

ORCID

Carlos David Estrada García: 0000-0003-4246-0980

Ana Paola Macías Robles: 0000-0003-1413-6526

Rosa María Cortés Grimaldo: 0000-0001-7239-2603

Hilda Lilian Carvajal Alonso: 0000-0002-5718-1389

Marlen Barreto Alcalá: 0000-0002-9913-9410

Adriana Ramírez Nepomuceno: 0000-0001-9740-6071

David Esparza Amaya: 0000-0002-4613-0906

Kareli Guadalupe Coronado Hernández: 0000-0002-0348-0199

Britza Barrios Díaz: 0000-0001-6166-241X

Héctor Hugo Campos Téllez: 0000-0002-8284-2927

Rhino-orbital mucormycosis in a Mexican patient with COVID-19: Case report

Mucormycosis rino-orbitaria en un paciente mexicano con COVID-19: reporte de un caso

José Luis Gálvez-Romero,¹ Abraham Perea-Peña,¹ Paola Huerta-Jurado,¹ Marco Antonio Parra-Salazar,¹ Lisette Mary Tepalcingo-Aguilar,¹ María Patricia Ramírez-Sandoval,¹ Rubén Gijón-Mitre,¹ Raquel Navarro-Alvarado,¹ Laura Lilia Hernández-Moreno,¹ Denis Barradas-Arroyo,¹ Betsy Coronado-Cervantes,¹ José Antonio Rodríguez-Serrano,¹ Ma. del Rocío Baños-Lara²

Abstract

Background: A variety of bacterial and fungal co-infections may be attributed to the coronavirus disease 2019 (COVID-19), particularly in people who already have a medical condition such as diabetes mellitus or those who received large dosages of steroids.

Case report: We described a 52-year-old diabetic man who was receiving high doses of dexamethasone and antibiotics while receiving ambulatory care for COVID-19 pneumonia. His anterior rhinoscopy revealed a necrotic scab, and a sample confirmed *Mucor* spp. He underwent surgery and was given amphotericin as a result of the severity of the condition, palpebral ptosis, and right ocular palsy he was experiencing. The patient's progression was satisfactory.

Conclusions: pre-existing diabetes mellitus, previous steroid and antimicrobial use, as well as SARS-CoV-2 infection are some of the risk factors associated with *Mucor* spp. infection. Prompt detection of mucormycosis is important in the management of these affected patients.

Key words: SARS-CoV-2; Invasive fungal infections; PostCOVID-19 mucormycosis

Resumen

Antecedentes: A la enfermedad por coronavirus (COVID-19) se le han atribuido diversas coinfecciones bacterianas y fúngicas, especialmente en sujetos con enfermedades preexistentes (diabetes mellitus) o en quienes han recibido altas dosis de corticosteroides.

Reporte de caso: Paciente masculino de 52 años, con antecedente de diabetes mellitus, quien recibió altas dosis de dexametasona y antibióticos mientras recibía atención ambulatoria por neumonía secundaria a COVID-19. La rinoscopia anterior reveló una costra necrótica, y una muestra de exudado confirmó la coexistencia de *Mucor* spp. Debido a la complicación del cuadro clínico, ptosis palpebral y parálisis ocular derecha, se le administró anfotericina B y fue intervenido quirúrgicamente. La evolución del paciente fue satisfactoria.

Conclusiones: La diabetes mellitus preexistente, el consumo de corticosteroides y antimicrobianos, además de la infección por SARS-CoV-2 son factores de riesgo asociados con la infección por *Mucor* spp. Es importante la detección oportuna de mucormycosis en el tratamiento de estos pacientes.

Palabras clave: SARS-CoV-2; Infecciones fúngicas; Mucormycosis posCOVID-19

¹ ISSSTE High Specialty Hospital, Puebla, México.

² Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla; Faculty of Medicine; Puebla, México.

Corresponding author:

José Luis Gálvez Romero
jose.galvez@issste.gob.mx

Received: 15-06-2022

Accepted: 08-11-2022

DOI: 10.29262/ram.v69i2.1185

Introduction

Coronavirus disease (COVID-19), which can cause anything from minor cold-like symptoms to serious pneumonia, can be linked to a variety of illness presentations and symptoms. Patients with COVID-19 may experience healthcare-associated infections (HAIs), such as ventilator-associated pneumonia, immunosuppressive therapy, or the indiscriminate use of antibiotics(1). Additionally, patients with COVID-19 may experience bacterial and fungal coinfections linked to pre-existing comorbidities (diabetes, lung disease, immunosuppression, among others) (2) The prognosis of mucormycosis, an uncommon but potentially lethal illness, depends on prompt diagnosis and treatment. The objective of this case report is to raise awareness of the risk of this fungal complication following COVID-19 in diabetic patients as well as the prudent use of steroids and antibiotics.

Case report

In this instance, a 52-year-old man with upper respiratory symptoms (fever, cough, chest pain, disnea, and oxygen needs) indicative with COVID-19 was referred on early 2021. By using a reverse-transcription polymerase chain reaction to directly detect SARS-CoV-2 RNA, the viral infection was identified as having occurred (RT-PCR). He was given supplemental oxygen, dexamethasone (8 mg daily for 14 days), a number of antibiotics, cough medicine, and inhaled steroids prior to being admitted to the hospital for 14 days. A history of diabetes is significant pre-existing medical condition information in his medical history.

Following COVID-19, the patient developed mucormycosis. His main complaint was right eye pain (intensity 8/10), phosphenes, diplopia, and decreased visual acuity. He sought medical attention from an ophthalmologist for these symptoms, who recommended dexamethasone eye drops

with neomycin, ciprofloxacin, sodium hyaluronate, fluorometholone, dorzolamide, timolol and moxifloxacin. After a month, there was a right palpebral ptosis and the pain had gotten worse.

Necrotic crusts were discovered during an anterior rhinoscopy at the orbital floor, nasal turbinate, and septum levels. In the microscopic analysis of the nasal epithelium, a biopsy and imprinting revealed the presence of hyphae at right angles, sparsely branched, and septa with morphological characteristics, compatible with *Mucor* spp. (**Figure 1**).

A 15-point Glasgow score, edema in the right centrofacial and periorbital region, ophthalmoplegia in his right eye with a mydriatic and areflexic pupil (involving the III, IV, and VI cranial nerves), ptosis, and other symptoms were all present when the patient was admitted to the hospital. Additionally, there was no corneal reflex, right ophthalmic hyperaesthesia, branches of the maxillary nerve, ecchymosis in the lower right eyelid, and nasal dorsum edema at the level of the radix ++/+++.

In light of everything said above, thrombosis of the right cavernous sinus and right cavernous syndrome, likely owing to rhino cerebral mucormycosis, was determined to be the presumptive diagnosis. Unaffected was the left eye. The nuclear magnetic resonance of the facial massif revealed mucus sequestration-suggestive soft tissue erosion in the anterior ethmoid cells, supraorbital, posterior, and sphenoidal areas, as well as bone lysis of the septum in areas I, II, and IV, and middle and lower right turbinate (**Figure 2**).

Hyperglycemia (glucose of 244 mg/dl/ concentration of 10% haemoglobin A1c) and elevated C-reactive protein (50.6 mg/L) were discovered upon admission to the hospital. After one week of treatment, the patient had hemoglobin levels of 12 g/dl (normal: 13–17 g/dl), leukocyte counts of $6.4 \times 10^3/\text{ml}$, neutrophil counts of $4.6 \times 10^3/\text{ml}$, lymphocyte counts of

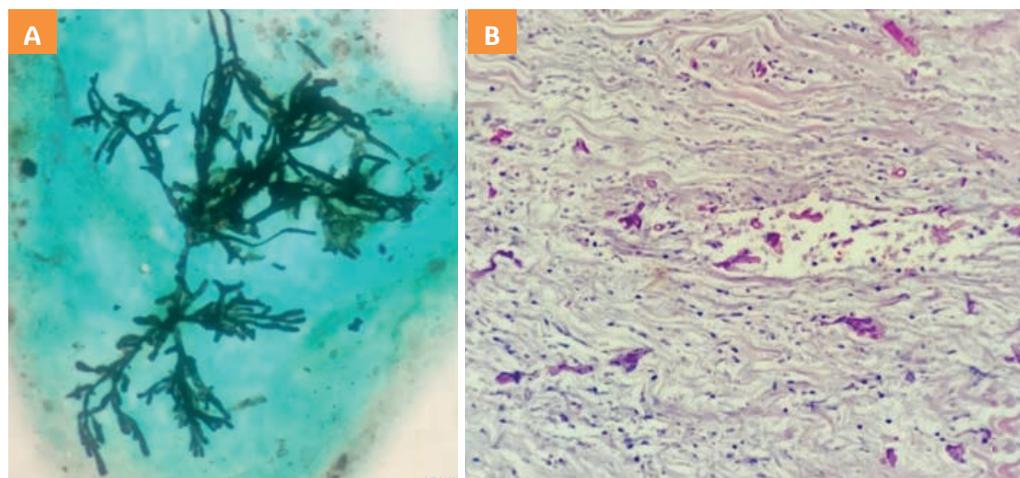


Figure 1. A: Smear, Grocott stain. The image of the septal mucous membrane shows hyphae with branches at right angles. Silver-based stains highlight the wall of pseudohyphae. B: Histological cut of mucosa of the right maxillary sinus, Hematoxylin-eosin staining. Pseudohyphae are found both in venous vessels and in the surrounding edematous stroma. In some areas, rupture of the endothelium is observed.

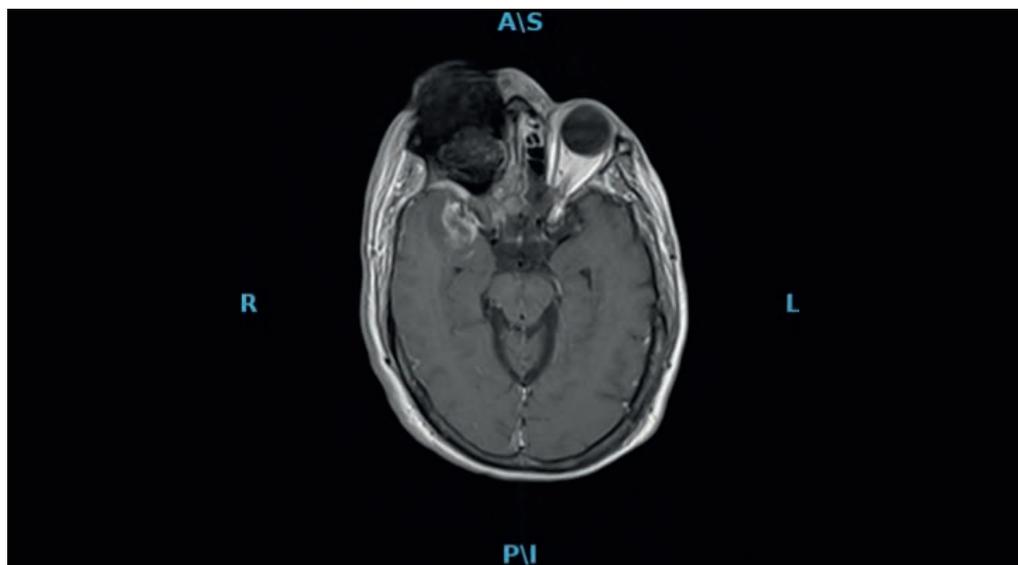


Figure 2. Magnetic resonance imaging of the skull showing soft tissue opacification of the sinuses with extension of necrosis to the orbital zone (which causes hypointensity).

$1.8 \times 10^3/\text{ml}$, hyponatremia of 130 (normal: 135–145 mEq/L), and hypokalemia of 3.18 (normal: 3.5–5.0 mEq). Clindamycin, levofloxacin, and intravenous amphotericin were started as part of the antibiotic therapy after the histological diagnosis confirmed the presence of mucormycosis.

As the patient's health worsened, urgent surgery became necessary. A right medial maxillectomy, right ethmoidectomy, and right orbit exenteration were carried out due to all the anatomical features implicated and to stop the fungus from spreading to the endocranium.

The patient's condition improved two weeks after the surgical intervention, culminating to discharge and referral for follow-up to outpatient consultation by otolaryngology, ophthalmology, neurosurgery, psychiatry, and thanatology.

Discussion

This Mucormycosis case shows how untreated type 2 diabetes and COVID-19 are connected (a prevalent risk factor related to mortality in the Mexican population). This fungus affects people of both sexes and has no connection to profession or direct person-to-person transfer.³ *Mucor* spp. spores can be found in soil and decomposing debris. In immunocompetent individuals, those spores can adhere to nasal mucosa and be expelled by swallowing or sneezing. Polymorphonuclear neutrophils phagocytose and eliminate the fungus when the mucous membranes are injured. However, because the innate immune response is initially the most efficient method of fungus elimination, individuals with neutropenia or neutrophil malfunction may be more susceptible to infection.⁴

In addition to patients with acquired immunodeficiency syndrome, iatrogenic immunosuppression, oncohematological patients, and recipients of bone marrow or organ transplants, fungi of the genus *Mucor* spp. can cause an oppor-

tunistic, invasive, serious, and quickly spreading infection in patients with poorly controlled diabetes. Poor diabetes management results in a continuous rise in blood glucose levels, which impairs neutrophil chemotaxis and phagocyte function. Additionally, hyperglycemia offers a perfect environment for the quick formation of filamentous structures that adhere to blood arteries and infiltrate them, causing blockage, ischemia, and hemorrhage in the affected tissues or organs.⁵

Studies in murine models have demonstrated that diabetic ketoacidosis, in particular, causes hyperglycemia to result in GRP78 (Glucose Receptor Protein 78) overexpression, which has been linked to making it easier for *Mucor* to infiltrate the vascular endothelium and thereby promoting its dissemination.⁶ Elevated serum iron is another sign of immunosuppression-related diseases, which is a perfect substrate and growth environment for this fungal infection.⁷ But at the other hand, COVID-19's inflammatory phase depletes lymphocytes, while long-term high dosages of dexamethasone inhibit the immune system. (Figure 3).

Diagnosis and treatment of mucormycosis

Clinical suspicion, recognizing risk factors such uncontrolled diabetes or corticosteroid usage with symptoms and clinical manifestations, are the primary clinical criteria for the diagnosis of mucormycosis.⁸

In a diabetic patient or neutropenic host, diplopia, cranial nerve paralysis, sinus discomfort, proptosis, and periorbital inflammation should be suspected. Using imaging techniques and doing histological analyses since mucormycosis is characterized by tissue necrosis.⁹

Although culture is the gold standard, the diagnosis of mucormycosis can also be determined by seeing *Mucor*-like hyphae on histological examination.¹⁰ Due to their des-

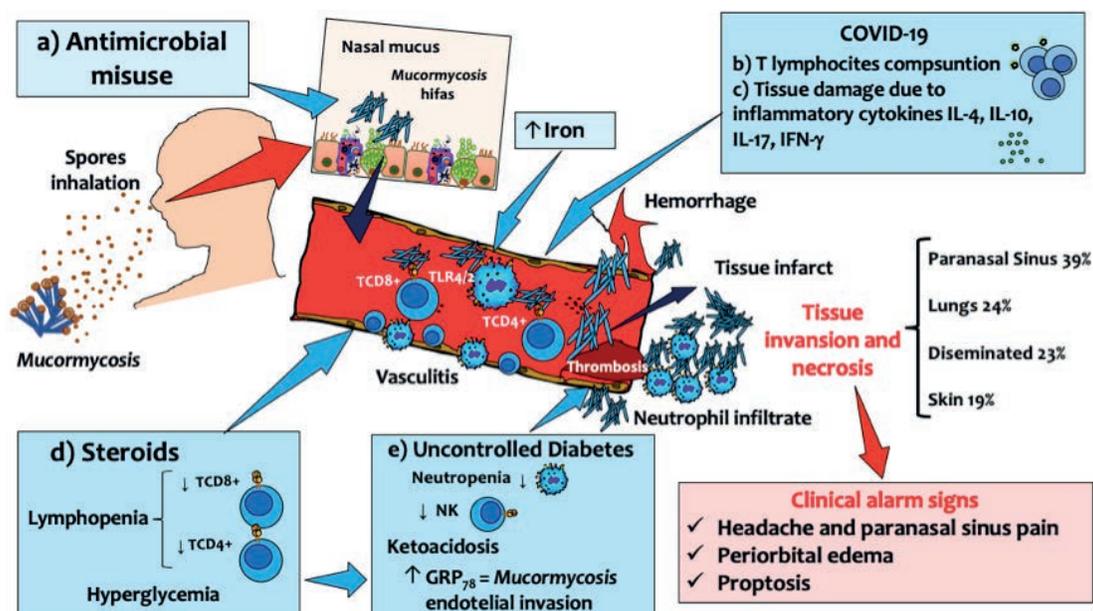


Figure 3. Immunopathogenesis of mucormycosis in COVID-19. Mucormycosis is a rare infection caused by the fungus *Mucor spp.* This micro-organism is typically inhaled and spread through the nasal mucosa of immunocompromised people. The dissemination of *Mucor spp.* in the context of COVID-19, involves several mechanisms: **A)** unnecessary use of antimicrobial drugs, which destroy the protective microbiota of the mucous membranes, **B)** TCD4 and TCD8+ lymphocyte consumption per SARS-CoV-2 activity, **C)** direct tissue damage from a variety of inflammatory cytokines (IL-4, IL-17, IL-10 and IFN-g), **D)** use of long-term high doses of steroids that affect hyperglycemia and lymphopenia, **e)** uncontrolled diabetes resulting in the dysfunction of innate immune cells, and in the case of ketoacidosis there may be an overexpression of GRP₇₈ (Glucose Receptor Protein 78) which contributes to the endothelial spread of *Mucor spp.*

Figure's author: José Luis Gálvez Romero

tructive character, common complications of mucormycosis which it occur from late diagnosis are associated with a high mortality and psychological stigmas.

Amphotericin B is the drug of choice for medical treatment, although debridement of the afflicted tissue is important to prevent death from the spread of this fungus. Similarly, the successful treatment of mucormycosis requires an early diagnosis and a study of risk factors. Surgical debridement before the spread of infection to other distant organs and tissues has been found to improve clinical results.¹¹

Conclusion

This is one of the earliest documented cases of mucormycosis attributed to COVID-19 in Mexico, to our knowledge. The interdisciplinary medical team quickly recognized mucormycosis from the patient's clinical setting, which included all the risk factors and highly suggestive clinical signs. Although the patient had to endure a disfiguring treatment, quick histology confirmation and the best management prevented a worse prognosis. Psychiatric and thanatology experts collaborated to further improve the case's outcome.

Acknowledgments

Our sincere thanks to Dr. Martin Bedolla Barajas for the review and suggestions to this manuscript.

References

1. Mekonnen ZK, Ashraf DC, Jankowski T, Grob SR, Vagefi MR, Kersten RC, et al. Acute invasive rhino-orbital mucormycosis in a patient with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2021;37(2):e40.
2. García LAC. Experiencia de mucormycosis en el Hospital Juárez de México. *Rev Hosp Juárez México.* 2017;71(1):3-13.
3. Corzo-León DE, Chora-Hernández LD, Rodríguez-Zulueta AP, Walsh TJ. Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases. *Med Mycol.* 2018;56(1):29-43.
4. Quiroz N, Villanueva J, del P, Lozano EA. Mucormycosis. *Journal of the Colombian Association of Dermatology and Dermatological Surgery* 2017;25(4):284-293. <https://doi.org/10.29176/2590843X.302>
5. Hernández JL, Buckley CJ. Mucormycosis. En: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544364/>

6. Liu M, Spellberg B, Phan QT, Fu Y, et al. The endothelial cell receptor GRP78 is required for mucormycosis pathogenesis in diabetic mice. *J Clin Invest*. 2010;120(6):1914-24.
 7. Spellberg B, Edwards J, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(3):556-69.
 8. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Hernández-Medel ML, Araiza J, et al. Mucormycosis at a tertiary-care center in Mexico. A 35-year retrospective study of 214 cases. *Mycoses*. 2021;64(4):372-80.
 9. Camps R. The treatment of mucormycosis (zygomycosis) in the 21st century. *Rev Iberoam Micol*. 2018;35(4):217-21.
 10. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:236-301.
 11. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SC, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):e405-21.
-

ORCID

José Luis Gálvez Romero: 0000-0002-6560-3596
Abraham Perea-Peña: 0000-00028097-3165
Paola Huerta-Jurado: 0000-0003-1505-4856
Raquel Navarro Alvarado: 0000-0002-4146-4923
Marco Antonio Parra-Salazar: 0000-0003-1872-8272
Lissete Mary Tepalcingo-Aguilar: 0000-0002-8157-5257
María Patricia Ramírez-Sandoval: 0000-0002-1548-8163
Rubén Guijón-Mitre: 0000-0002-6725-4596
Laura Lilia Hernández-Moreno: 0000-0001-8290-7615
Betsy Coronado-Cervántes: 0000-0001-6155-446X
José Antonio Rodríguez-Serrano: 0000-0002-7323-978X
Ma. del Rocío Baños-Lara: 0000-0002-8455-8671

Lugol como causa inusual de anafilaxia después de la colposcopia. Reporte de un caso clínico

Lugol as a rare cause of anaphylactic reaction after colposcopy. Case report

Jimena Laiseca-García,¹ Carmen García-Rodríguez,¹ Paloma Jaqueti-Moreno,¹ Estefanía Moreno-Mata,¹ Lucía González-Bravo,² Luis Alonso González Sánchez¹

Abstract

Introduction: Lugol is a solution composed of elemental iodine (5%) and potassium iodide (10%) together with distilled water, used during colposcopic assessment to identify possible cervical cell alterations.

Case report: A 31-year-old female who presents an episode suggestive of anaphylaxis ninety minutes after a colposcopy exploration, successfully treated with intramuscular hydrocortisone and deslorfeniramine. During colposcopy Lugol solution and acetic acid was applied. Skin prick test (SPT) with Lugol solution was positive (papule 9x7 mm). Four control tests were negative. Intradermal tests (IDT) were positive with Lugol and elemental iodine, the last one turned-out irritant. It was ruled out possible cross-reactivity with other iodine preparations (Betadine®) and potassium iodide (Yoduk®).

Conclusions: Our report demonstrates a rare case of allergy to Lugol solution with positive SPT and a clinical suggestive reaction, with tolerance to other iodine preparations and potassium iodide.

Key words: Hypersensitivity; Colposcopy; Haptens; Anaphylaxis

Resumen

Introducción: El lugol es una solución compuesta por yodo elemental (5%), yoduro de potasio (10%) y agua destilada, utilizada durante las colposcopias para detectar alteraciones celulares en el cérvix.

Reporte de caso: Paciente femenina de 31 años, que tuvo un evento de anafilaxia noventa minutos después de la colposcopia, tratada exitosamente con hidrocortisona por vía intramuscular y deslorfeniramina. Durante la colposcopia se aplicó lugol y ácido acético. La prueba de prick con lugol resultó positiva, con formación de una pápula de 9 x 7 mm, al igual que las pruebas intradérmicas para lugol y yodo elemental. Cuatro controles fueron negativos, excepto para yodo elemental, que resultó irritante en intradermorreacción. Se descartó reactividad cruzada con otras soluciones yodadas (Betadine®) y (Yoduk®).

Conclusión: Reportamos un caso raro de alergia a lugol con prick positivo y una reacción clínica sugerente, con tolerancia a otras preparaciones yodadas y a yoduro de potasio.

Palabras clave: Hipersensibilidad; Colposcopia; Haptenos; Anafilaxia

¹ Departamento de Alergia, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España.

² Departamento de Alergia, Centro Médico Maestranza. España.

Correspondencia:

Jimena Laiseca García
jimenalaiseca91@gmail.com

Recibido: 28-06-2022

Aceptado: 28-09-2022

DOI: 10.29262/ram.v69i2.1140

Antecedentes

El lugol es una solución compuesta por yodo elemental (5%), yoduro de potasio (10%) y agua destilada.¹ La prueba de Schiller es el estudio de referencia para identificar posibles alteraciones celulares durante la coloscopia, consiste en la aplicación de lugol y ácido acético en el epitelio genital.² Otros usos de lugol incluyen el marcaje durante la disección submucosa endoscópica en pacientes con carcinoma esofágico en estadio precoz y en el tratamiento preoperatorio de quienes padecen enfermedad de Graves.^{2,3} A pesar de su uso generalizado, se han reportado casos excepcionales de reacciones alérgicas y hasta la fecha no se ha descrito su potencial alergenicidad. De acuerdo con la bibliografía disponible al momento, exponemos el segundo caso de reacción alérgica a lugol.⁴

Reporte de caso

Paciente femenina de 31 años, sin antecedentes previos de alergia. Durante la coloscopia, realizada por seguimiento de una infección por VPH+, se aplicó lugol y ácido acético; no se utilizó látex. Noventa minutos después de la exploración manifestó una reacción consistente en: lesiones habonosas eritematosas, generalizadas y pruriginosas, además de angioedema facial, sensación distérmica, fatiga y malestar abdominal. Fue atendida en el servicio de Urgencias y recibió tratamiento con hidrocortisona por vía intramuscular y desclorfeniramina, con resultados satisfactorios. No se registraron las constantes vitales ni se solicitó la determinación sérica de triptasa. Durante la anamnesis reportó tolerancia previa a lugol y al ácido acético en exploraciones coloscópicas previas, efectuadas por el mismo motivo. La prueba de *prick* con lugol resultó positiva (pápula 9 x 7 mm) y la de

ácido acético negativa. Ambas pruebas no están estandarizadas, por lo que se utilizaron cuatro ensayos de control, que resultaron negativos. Para un estudio más exhaustivo, dirigido hacia los componentes, personal de la farmacia del hospital corroboró los constituyentes individuales de la solución de lugol (puesto que ellos formulan la preparación): yodo elemental, yoduro de potasio y agua destilada. Se realizaron pruebas de *prick* con ambos compuestos, que resultaron negativas, además de pruebas intradérmicas al 0.001% aq con tres componentes, con resultado positivo para lugol y yodo elemental, y negativo para yoduro de potasio. Las pruebas intradérmicas de control resultaron irritantes solo con yodo elemental. La solución salina e histamina sirvieron como controles negativo y positivo, respectivamente (**Figura 1**).

Para estudiar la posible reactividad cruzada con otras soluciones que contienen yodo, se efectuaron pruebas cutáneas e intradérmicas (0.01%, 0,001% aq) adicionales con Betadine®, y un examen de frotamiento, que resultaron negativas. Se efectuó la prueba de exposición oral controlada con yoduro de potasio (Yoduk®), hasta 200 mcg, con buena tolerancia. No se llevó a cabo la prueba de exposición oral con lugol, debido al resultado positivo de la prueba cutánea junto con una reacción grave sugerente, por lo que se recomendó evitar la aplicación de lugol. Se obtuvo el consentimiento de la paciente para la publicación de este artículo.

Discusión

En la bibliografía se han descrito reacciones de hipersensibilidad inmediata a la povidona yodada y la polivinilpirrolidona, un copolímero utilizado como molécula transportadora en desinfectantes y algunos medicamentos.⁵⁻⁷ Aunque se investigó la polivinilpirrolidona como alérgeno

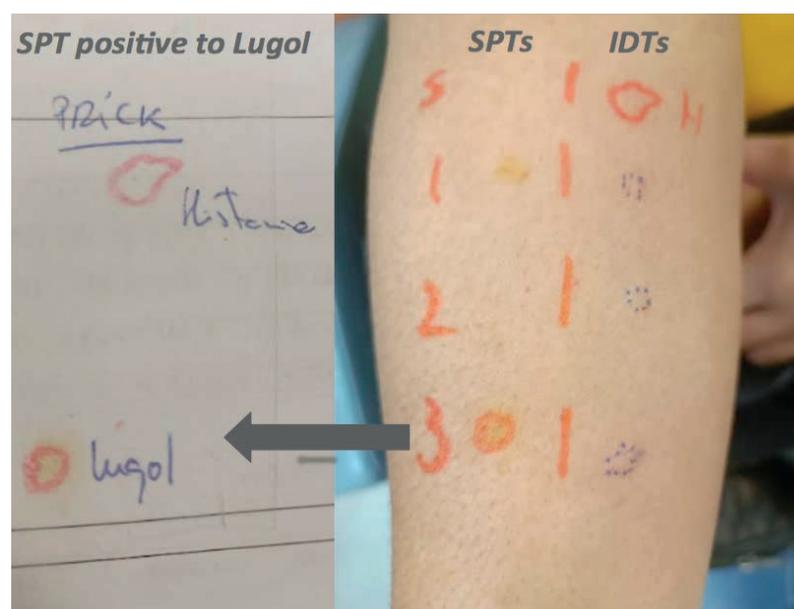


Figura 1. Pruebas cutánea en prick (izquierda) e intradérmica 0.001 (derecha). 1. Yodo elemental (5%). 2. Yoduro potásico (KI, 10%). 3. Solución de lugol. S: solución salina, H: histamina. La flecha muestra el resultado de la prueba de prick positiva a lugol, con formación de una pápula de 9 x 7 mm.

oculto en la solución de lugol, ésta resultó negativa. De acuerdo con diversos estudios, los efectos adversos relacionados con la aplicación de lugol durante la coloscopia incluyen: hipersensibilidad pélvica visceral, incluso dolor pélvico crónico.⁸ Sin embargo, existen pocos reportes de reacciones alérgicas inmediatas asociadas con lugol, y solo se ha reportado un caso de reacción inmediata de tipo anafiláctica después de su aplicación durante la coloscopia, sin describir el estudio alergológico realizado.⁴ Hasta la fecha no se han descrito los mecanismos de hipersensibilidad a lugol; se ha informado que la vagina puede absorber con mayor capacidad ciertos agentes de su superficie, por lo que existe mayor riesgo de reacciones inmediatas.⁵ La hipótesis planteada en este estudio es que la reacción a la solución de lugol supone un mecanismo mediado por IgE, porque se demostró sensibilidad con pruebas cutáneas positivas. Aunque las pruebas no están estandarizadas, se utilizaron cuatro controles que resultaron negativos. Postulamos que el mecanismo posiblemente implicado en la interacción de lugol con el sistema inmune puede asociarse con la formación del complejo hapteno-proteína transportadora, con exposición previa reportada a la misma solución (como sucedió en nuestra paciente). Para que esto sea posible, los haptenos necesitan unirse a cierto tipo de proteína que lo asista como transportador, en un mecanismo llamado bioactivación; por tanto, sin la ayuda de la proteína transportadora no puede inducirse ninguna respuesta alérgica.⁹ La implicación de este mecanismo ha sido previamente demostrada en la inmunogenicidad de otros fármacos (sulfametoxazol).¹⁰ En este sentido, proponemos que

lugol puede sensibilizar a pacientes con exposición previa y generar reacciones alérgicas mediadas por IgE mediante un mecanismo que implicaría la formación de un complejo hapteno-proteína transportadora. Este informe subraya la importancia de evaluar la aplicación segura de fármacos relacionados, con la finalidad de ofrecer recomendaciones adaptadas a las pacientes y evitar exposiciones medicamentosas. Por este motivo y para descartar un posible caso de reactividad cruzada se demostró la tolerancia a otros fármacos que contiene yodo, como la povidona (frecuentemente utilizada como desinfectante) y el yoduro potásico (adicionado en diversos complejos vitamínicos).

Conclusión

Este informe demuestra un caso excepcional de alergia a lugol, con pruebas cutáneas positivas y reacción clínica sugerente, además de tolerancia a otras preparaciones yodadas (povidona y yoduro de potasio). Es importante emprender estudios adicionales para evaluar la seguridad y alergenidad de lugol, y de esta forma esclarecer los mecanismos de hipersensibilidad relacionados con la reacción alérgica de esta solución. También se requiere validar y estandarizar las pruebas cutáneas para el diagnóstico de esta inusual alergia.

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento

Los autores declaran no haber recibido ninguna fuente de financiamiento para realizar este estudio.

Referencias

1. Dralle H. Lugol-Lösung zur präoperativen Vorbehandlung beim M. Basedow. *Der Chirurg*. 2017;88(5):446. doi:10.1007/s00104-017-0416-1
2. Rezniczek GA, Ertan S, Rehman S, Tempfer CB. Sequential Application of Lugol's Iodine Test after Acetic Acid for Detecting Cervical Dysplasia: A Prospective Cohort Study. *Diagnostics*. 2021;11(9):1598. doi:10.3390/diagnostics11091598
3. Li J, Shen X, Geng Y et al. Demarcation of early esophageal squamous cell carcinoma during endoscopic submucosal dissection. *Medicine*. 2021;100(51):e27760. doi:10.1097/md.00000000000027760
4. Indraccolo U, Palombino K, Greco P. Anaphylactic-like Reaction to Lugol Solution During Coloscopy. *Southern Medical Journal*. 2009;102(1):96-97. doi:10.1097/smj.0b013e31818894f4
5. Adachi A, Fukunaga A, Hayashi K et al. Anaphylaxis to polyvinylpyrrolidone after vaginal application of povidone-iodine. *Contact Dermatitis*. 2003;48(3):133-136. doi:10.1034/j.1600-0536.2003.00050.x
6. Yoshida K, Sakurai Y, Kawahara S et al. Anaphylaxis to Polyvinylpyrrolidone in Povidone-Iodine for Impetigo Contagiosum in a Boy with Atopic Dermatitis. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2008;146(2):169-173. doi:10.1159/000113522
7. Rönna AC, Wulferink M, Gleichmann E et al. Anaphylaxis to polyvinylpyrrolidone in an analgesic preparation. *British Journal of Dermatology*. 2000;143(5):1055-1058. doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03843.x
8. Indraccolo U, Scutiero G, Greco P. Predicting pelvic visceral hypersensitivity from the discomfort of Lugol' test during coloscopy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Jul;20(13):2762-3. PMID: 27424971.
9. Audicana A, Ortega N, Lobera T et al. Spanish Society vision of Drug challenge tests. *Journal of Investigational Allergy and Clinical Immunology*. 2021;31(5). doi:10.18176/jiaci.0681
10. Naisbitt DJ, Pirmohamed M, Park BK. Immunopharmacology of hypersensitivity reactions to drugs. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2003;3(1):22-29. doi:10.1007/s11882-003-0006-9

ORCID

Jimena Laiseca García: 0000-0002-2599-4967

Hipersensibilidad selectiva a inhibidores de la ciclooxigenasa-2

Selective cyclooxygenase-2 inhibitor hypersensitivity

Laura Romero-Sánchez, Sara López-Freire, Teresa González-Fernández, Paula Méndez-Brea

Abstract

Background: The cyclooxygenase-2 inhibitors are usually recommended as a safe alternative in patients with multiple hypersensitivity to non-steroidal antiinflammatory drugs. Nevertheless, both immediate and delayed hypersensitivity reactions have been described, and the possibility of cross-reactivity with sulphonamides.

Case report: A 66-year-old patient who, after taking a celecoxib tablet, presented with latency of several hours a skin reaction. Previously, he had presented a minor reaction during treatment with etoricoxib without establishing the correlation at that time. The patient underwent an allergological study by means of skin tests with negative results and an oral challenged test with etoricoxib with positive results. Tolerance to sulfonamides was proven.

Conclusion: We present a singular case of a cross-reactivity skin reaction to etoricoxib and celecoxib, suggesting the need to perform challenge tests to confirm the tolerance or not of each drug before allowing their use. On the contrary, trimethopim/sulfamethoxazole could be safely used in our patients, if needed.

Key words: Cyclooxygenase-2 inhibitors; Nonsteroidal antiinflammatory drugs; Celecoxib; Etoricoxib; Hypersensitivity.

Resumen

Introducción: Los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 suelen indicarse en pacientes con hipersensibilidad múltiple a los antiinflamatorios no esteroides. Sin embargo, se han descrito reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada, además de posible reactividad cruzada con sulfonamidas.

Reporte del caso: Paciente masculino de 66 años, que acudió al servicio de Alergia por una reacción cutánea, luego de haber consumido un comprimido de celecoxib. Previamente, durante el tratamiento con etoricoxib, tuvo una reacción menor, sin establecer la correlación farmacológica. Se realizaron pruebas cutáneas (intraepidérmicas y epicutáneas), con resultados negativos, y un examen de exposición oral controlada con etoricoxib, con resultado positivo. Se comprobó la tolerancia a las sulfamidas.

Conclusiones: El caso de reacción cutánea, mediante reactividad cruzada, entre etoricoxib y celecoxib expuesto en este artículo sugiere la necesidad de realizar pruebas de provocación para confirmar la tolerancia de cada fármaco antes de su prescripción. Por el contrario, trimetropim-sulfametoxazol pueden indicarse con seguridad, si fuese necesario.

Palabras clave: Inhibidores de la ciclooxigenasa-2; Antiinflamatorios no esteroides; Celecoxib; Etoricoxib; Hipersensibilidad.

Servicio de Alergia, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, España.

Correspondencia:

Laura Romero Sánchez
lauromsan@gmail.com

Recibido: 1-12-2021

Aceptado: 24-10-2022

DOI: 10.29262/ram.v69i2.1026

Introducción

Los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 suelen indicarse como alternativa segura en pacientes con hipersensibilidad múltiple a los antiinflamatorios no esteroides (AINE's); sin embargo, es importante realizar una prueba de provocación oral antes de su prescripción.² Por el momento, etoricoxib, celecoxib y parecoxib son los únicos inhibidores de la ciclooxigenasa-2 disponibles en España.³ Aunque son poco frecuentes, se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad a los inhibidores de la ciclooxigenasa-2, tanto selectiva⁴⁻⁶ como no selectiva.^{7,8}

A continuación se expone el caso de un paciente con reacción de hipersensibilidad retardada a celecoxib, con buena tolerancia a otros AINE's.

Reporte de caso

Paciente masculino de 66 años, atendido en el servicio de Alergia del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, España, debido a una erupción cutánea luego de consumir celecoxib (200 mg de celecoxib) para el tratamiento de las artralgias. Pocas horas después de haber consumido el primer comprimido tuvo una reacción pruriginosa y eritematosa en el tronco, el abdomen y la raíz de los miembros inferiores. Las lesiones desaparecieron de forma espontánea pocos días después y no refirió síntomas adicionales. El paciente no describió alteraciones clínicas previas con AINE's. Tres meses antes había recibido tratamiento con etoricoxib (160 mg) por el mismo problema clínico y durante ese periodo manifestó una erupción leve relacionada con

exposición a la oruga procesionaria; por tanto, no solicitó asistencia médica.

Seis meses después de la reacción con celecoxib acudió a servicio médico para realizarse el estudio alergológico. Se llevaron a cabo pruebas cutáneas intraepidérmicas con el preparado comercial de celecoxib y etoricoxib, con resultados negativos. Se utilizó histamina como control positivo y solución salina normal como control negativo. Se efectuaron pruebas epicutáneas con celecoxib (5 y 10% de vaselina) y etoricoxib (10% de vaselina), con resultados negativos a las 48 y 96 horas. Se realizó una prueba de exposición oral controlada abierta con etoricoxib, con administración de dosis crecientes de 15, 15 y 30 mg, con intervalo de 1 hora entre las dosis. Luego de 4 horas de finalizar el procedimiento experimentó una reacción cutánea, consistente en placas purpúricas y eritematosas sin descamación, localizadas en los glúteos y las extremidades inferiores, además de prurito palmar y dolor (**Figura 1**). La biopsia cutánea de las lesiones reportó dermatitis interfásica. Recibió tratamiento con corticoides y antihistamínicos, con desaparición de los síntomas 5 días después. Cuatro semanas posteriores a la prueba de provocación se observaron máculas hiperpigmentadas en la piel previamente afectada. Debido a un posible caso de reactividad cruzada con sulfonamidas, se efectuaron pruebas cutáneas en *prick* e intradérmicas con trimetoprim-sulfametoxazol, con lectura inmediata y tardía. Después de confirmar el resultado negativo se llevó a cabo una prueba de exposición oral controlada con trimetoprim-sulfametoxazol 80/400mg, en incremento progresivo de las dosis (1/4 de



Figura 1. Reacción cutánea con placas purpúricas y eritematosas sin descamación, localizadas en los glúteos y las extremidades inferiores.

comprimido, ½ de comprimido y 1 comprimido), separadas las administraciones en 1 hora, 1 y 3 horas, con resultados negativo de forma inmediata y tardía.

Discusión

Hasta la fecha se han descrito dos tipos de reacciones de hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroides: 1) múltiples y 2) selectivas. Las reacciones que implican un mecanismo de hipersensibilidad múltiple a los AINE's se originan por un mecanismo de inhibición de la ciclooxigenasa. Todos los AINE's con capacidad para inhibir la COX-1 pueden provocar síntomas, con subsiguiente reactividad cruzada, independientemente de su estructura química. En este sentido, los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 representan una alternativa segura en pacientes con hipersensibilidad múltiple a los AINE's y, al parecer, un mecanismo selectivo se encuentra implicado en las reacciones con este grupo de medicamentos. Sin embargo, no siempre puede identificarse el mecanismo inmunitario responsable de la reacción. Las reacciones selectivas son mediadas por un mecanismo inmunológico específico de tipo humoral (mediadas por anticuerpos IgE específicos o inmediatas) o celular (mediadas por linfocitos T efectoros o tardías). Aunque son poco frecuentes, se han descrito reacciones adversas de hipersensibilidad frente a los inhibidores de la ciclooxigenasa-2, tanto inmediatas^{4,6,8} como retardadas.^{5,7} La prevalencia de reactividad cruzada entre los diferentes inhibidores de la ciclooxigenasa-2 no es bien conocida. Los casos de hipersensibilidad selectiva a uno de estos, con buena tolerancia a los demás, sugieren cierta falta de reactividad cruzada relevante, como se ha publicado en pacientes con exantema fijo medicamentoso⁵ y urticaria generalizada.⁶ Tomando en consideración la falta de reactividad cruzada, se decidió efectuar una prueba de exposición oral controlada (PEOC) con celecoxib para demostrar su tolerancia clínica, pero el paciente tuvo una reacción cutánea pocas horas después del estudio. El resultado positivo de la PEOC supone un mecanismo inmunitario selectivo dirigido contra la estructura química común entre celecoxib

y etoricoxib. De hecho, y luego de considerar que el primer episodio de erupción cutánea se produjo mientras recibía celecoxib, se sospechó que este fármaco fue el principal agente sensibilizador. El mecanismo inmunológico responsable de la reacción no puede dilucidarse a partir de los resultados obtenidos en este estudio, pues las pruebas cutáneas inmediatas y retardadas fueron negativas, y sólo las de provocación oral resultaron positivas.

Incluso se ha sugerido una teórica de reactividad cruzada entre celecoxib y otras sulfonamidas debido a sus componentes estructurales similares. Sin embargo, las sulfonamidas contienen un grupo amino aromático en la posición N4 y un anillo sustituido en la posición N1, mientras que las aminas no aromáticas (celecoxib) carecen de ambas estructuras químicas.^{9,10} En este sentido, se realizó el estudio de tolerancia con trimetropim-sulfametoxazol (prick test cutáneo y PEOC), y se comprobó la correcta tolerancia a la sulfonamida en nuestro paciente.

Conclusiones

El caso de reacción cutánea, mediante reactividad cruzada, entre celecoxib y etoricoxib expuesto en este artículo sugiere la necesidad de realizar pruebas de provocación para confirmar la tolerancia de cada fármaco antes su administración. Por el contrario, trimetropim-sulfametoxazol pueden indicarse con seguridad, si fuese necesario.

Aprobación ética

Todos los procedimientos se realizaron en función de la práctica clínica habitual, de acuerdo con los estándares éticos y con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki.

Consentimiento informado

Se obtuvo el correspondiente consentimiento informado del paciente.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias

- Morales DR, Lipworth BJ, Guthrie B, et al. Safety risks for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease after acute exposure to selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors: Meta-analysis of controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(1). DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.057
- Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68(10):1219-32. DOI: 10.1111/all.12260
- CIMA. Resultados de la búsqueda de medicamentos [Internet]. [cited 2021 Jun 14]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- Couto M, López-Salgueiro R, Gaspar A. Anaphylaxis to etoricoxib. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;28(2):135-6. DOI: 10.18176/jiaci.0221

5. Ponce V, Muñoz-Bellido F, Moreno E, et al. Fixed drug eruption caused by etoricoxib with tolerance to celecoxib and parecoxib. *Contact Dermatitis* 2012;66:107-8. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2011.01982.x
6. Venturini Díaz M, San Juan-de la Parra S, Segura-Arazuri N. Selective immediate hypersensitivity to etoricoxib. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(6):485-7.
7. Layton D, Marshall V, Boshier A, et al. Serious skin reactions and selective COX-2 inhibitors: A case series from prescription-event monitoring in England. *Drug Saf* 2006;29(8):687-96. DOI: 10.2165/00002018-200629080-00005
8. Regis AC, Germann CA, Crowell JG. Myocardial infarction in the setting of anaphylaxis to celecoxib: A case of kounis syndrome. *J Emerg Med* 2015;49(2):e39-43. DOI: 10.1016/j.jemermed.2015.02.044
9. Knowles S, Shapiro L, Shear NH. Should celecoxib be contraindicated in patients who are allergic to sulfonamides? Revisiting the meaning of 'sulfa' allergy. *Drug Saf* 2001;24(4):239-47. DOI: 10.2165/00002018-200124040-00001
10. Figueroa J, Ortega N, Almeida L, et al. Sulfonamide allergy without cross-reactivity to celecoxib. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2007;62(1):93. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01270.x

ORCID

Laura Romero Sánchez: 0000-0002-9586-1174