

## Reacciones adversas a las vacunas autorizadas contra SARS-CoV-2

### Adverse reactions to licensed SARS-CoV-2 vaccines

Alex Omar Franco Lacato<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6653-4142>

Dayanis Moreno Samper<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2513-6265>

Nataniel Aldo Chaparro Mérida<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4214-7134>

<sup>1</sup>Unifranz, Santa Cruz de la Sierra. Bolivia.

<sup>2</sup>Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Salvador Allende”. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Hospital Clínico Viedma. Cochabamba, Bolivia.

\*Autor para la correspondencia: [francosssx@gmail.com](mailto:francosssx@gmail.com)

## RESUMEN

**Introducción:** Las vacunas profilácticas se incluyen entre las intervenciones de mejor balance costo-beneficio por su eficacia en la prevención de enfermedades infecciosas; sin embargo, la vacunación no se halla exenta de provocar reacciones adversas. Las agencias regulatorias deben mantener una vigilancia activa que garantice la seguridad del producto biológico durante todas sus fases.

**Objetivos:** Exponer la frecuencia, magnitud y trascendencia de las reacciones adversas a las principales vacunas autorizadas contra SARS-CoV-2.

**Método:** Se realizó una búsqueda en Google Académico y PubMed/Medline, de publicaciones entre 2008 y abril de 2021. Se seleccionaron los artículos de mayor relevancia.

**Desarrollo:** La gravedad de la pandemia de SARS-CoV-2 permitió que las agencias regulatorias autorizaran su uso de emergencia antes de concluir la fase III de eficacia. Varias reacciones adversas se describieron, las más frecuentes resultaron de aparición tardía como el dolor, el enrojecimiento y la inflamación

en el sitio de inyección, la fiebre, la fatiga, la cefalea, la mialgia y la artralgia. Entre las más graves se reportaron casos de anafilaxia, aunque fueron inusuales.

**Conclusiones:** Las reacciones adversas más frecuentes a las vacunas autorizadas contra SARS-CoV-2 por lo general fueron leves; por tanto, al evaluar la relación riesgo-beneficio se justificó su aplicación de emergencia en la población.

**Palabras clave:** vacuna; SARS-CoV-2; COVID-19; hipersensibilidad; anafilaxia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Prophylactic vaccines are among the interventions with the best cost-benefit balance because of their efficacy in preventing infectious diseases; however, vaccination is not exempt from causing adverse reactions. Regulatory agencies should maintain active surveillance to ensure the safety of the biological product during all its phases.

**Objectives:** To report the frequency, magnitude and significance of adverse reactions to the main vaccines licensed against SARS-CoV-2.

**Methods:** We searched Google Scholar and PubMed/Medline for publications between 2008 and April 2021. The most relevant articles were selected.

**Development:** The severity of the SARS-CoV-2 pandemic allowed regulatory agencies to authorize its emergency use, before concluding phase III efficacy. Several adverse reactions were described in different locations, the most frequent were of late onset such as pain, redness and swelling at the injection site, fever, fatigue, headache, myalgia and arthralgia. Among the more serious ones, cases of anaphylaxis were reported, although they were infrequent.

**Conclusions:** The most frequent adverse reactions to the licensed SARS-CoV-2 vaccines were generally mild; therefore, when evaluating the risk-benefit ratio, their emergency application in the population was justified.

**Keywords:** vaccine; SARS-CoV-2; COVID-19; hypersensitivity; anaphylaxis.

Recibido: 21/05/2021

Aceptado: 11/01/2022

## Introducción

La aparición de infecciones virales ha afectado de forma significativa la salud humana a pesar de los extraordinarios esfuerzos en el manejo terapéutico y el desarrollo de vacunas. Los virus constituyen agentes infecciosos con un genoma de ácido ribonucleico (ARN) o ácido desoxirribonucleico (ADN); invaden las células vivas y utilizan la maquinaria molecular de su anfitrión para replicar su propio material genético.<sup>(1)</sup> En China, durante diciembre de 2019, se identificó una cepa de la familia *Coronaviridae*, conocida como el Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), la cual provocó la enfermedad COVID-19.<sup>(2)</sup> El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró pandemia mundial<sup>(3)</sup> y, desde su inicio hasta marzo de 2021, se documentaron más de 126,8 millones de casos y 2,7 millones de muertes.<sup>(4)</sup>

La COVID-19 nunca tuvo un medicamento antiviral específico para el tratamiento;<sup>(5)</sup> sin embargo, se autorizaron vacunas para uso de emergencia por diferentes agencias regulatorias como la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Numerosos países iniciaron la inoculación masiva, incluidas las vacunaciones de ARN mensajero (ARNm), entre ellas Pfizer y Moderna.<sup>(6)</sup>

Las vacunas constituyen preparados biológicos y se consideran una de las medidas de prevención más eficaces en la salud pública (costo-beneficio), porque controlan y previenen la propagación de enfermedades infecciosas. Desde mediados del siglo XX, muchos contagios y sus secuelas se han reducido, eliminado y evitado eficazmente mediante el uso de vacunas, pero estas no se hallan exentas de riesgos.<sup>(7,8)</sup> Por consiguiente, el objetivo de este trabajo fue exponer la frecuencia, magnitud y trascendencia de las reacciones adversas a las principales vacunas autorizadas contra SARS-CoV-2.

## Métodos

Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed/MEDLINE y Google Académico entre enero y abril de 2021. Se incluyeron artículos sobre el tema de 2008 a 2021. Se usaron los siguientes términos de búsqueda vacuna, SARS-CoV-2, COVID-19, hipersensibilidad y anafilaxia. Se utilizó EndNote X9 como paquete informático de gestión de referencias y se obtuvo una base bibliográfica de 898

artículos, entre revisiones, artículos originales, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas. Se seleccionaron las publicaciones en inglés y de mayor relevancia.

## Epidemiología de las reacciones adversas a las vacunas

Las reacciones de hipersensibilidad asociadas a las vacunas no resultan infrecuentes. No obstante, se consideran anómalas las reacciones anafilácticas graves de inicio inmediato, mediadas por IgE, IgG o por activación del sistema de complemento y otros mediadores; y las reacciones sistémicas graves mediadas por linfocitos T.<sup>(9)</sup>

En raras ocasiones las vacunas producen reacciones alérgicas con peligro para la vida.<sup>(10)</sup> La hipersensibilidad inmediata ocurre 1 en 50 000 o 1 000 000 de dosis.<sup>(11)</sup> La anafilaxia resulta la más preocupante, con una tasa de 1 por 100 000 a 1 000 000 de dosis para las vacunas administradas con mayor frecuencia. La tasa real de reacciones alérgicas se desconoce, en particular las locales, porque la mayoría no se informan.<sup>(12)</sup>

La incidencia de epidemias virales aumentó el uso de las vacunas; por tanto, las reacciones alérgicas leves son usuales en la práctica diaria e, incluso, pueden provocar complicaciones graves que requieren una atención inmediata.<sup>(13)</sup>

La seguridad de una vacuna se estudia durante su desarrollo, o sea, desde ensayos preclínicos, ensayos clínicos y poscomercialización. Sus resultados sirven para elaborar su ficha técnica.<sup>(14)</sup> Cuando se aplica a un gran número de personas, se conoce la tasa real de las reacciones adversas.

Las vacunas contra SARS-CoV-2 se desarrollaron sobre diferentes plataformas: virus vivos atenuados, virus inactivados, vacunas de subunidades (proteínas, péptidos, dominio de unión al recepto), vacunas de vectores virales no replicantes y replicantes, vacunas de ácidos nucleicos (ARN y ADN) y vacunas de partículas similares a virus (VLP), entre otras.<sup>(15)</sup>

Las vacunas tienen el potencial de causar reacciones adversas. Sus formulaciones contienen un componente activo (antígeno) y componentes adicionales como adyuvantes y excipientes.<sup>(9)</sup> Las reacciones de hipersensibilidad ocurren por el antígeno o los componentes adicionales.<sup>(9,16)</sup> Los antígenos generalmente no provocan reacciones de hipersensibilidad. Las vacunas también pueden contener pequeñas cantidades de proteínas debido al proceso de producción (células embrionarias).<sup>(17)</sup> Las hipersensibilidades, en general, se deben a adyuvantes y

excipientes, como conservantes o antibióticos.<sup>(9)</sup> Es difícil determinar si la reacción alérgica la produjo la propia vacuna, u otros factores exógenos o endógenos.<sup>(17)</sup>

Los excipientes constituyen sustancias inertes, agregadas a las vacunas para mejorar la estabilidad y la absorción, y aumentar la solubilidad; pero pueden causar hipersensibilidades al igual que los adyuvantes. Se añaden también otros componentes para inducir una respuesta inmune robusta (adyuvantes); los excipientes se encargan de estabilizar la potencia de la vacuna durante el transporte y almacenamiento, o para prevenir la contaminación por bacterias (antibióticos).<sup>(18)</sup>

La anafilaxia inducida por fármacos es usual. Se han identificado nuevos inductores que incluyen productos biológicos con galactosa-alfa-1,3-galactosa (cetuximab, anticuerpo monoclonal), moléculas pequeñas o quimioterapéuticos novedosos (olaparib); desinfectantes como la clorhexidina,<sup>(19)</sup> ingredientes de fármacos como el polietilenglicol (PEG) y polisorbatos que mejoran la solubilidad en agua.<sup>(20,21)</sup>

El PEG se usa como excipiente en cremas, lociones, champúes, tintes para el cabello y productos de higiene dental. Además, se emplea como surfactante en muchas formulaciones de inyectables que necesitan un efecto prolongado, por ejemplo, los esteroides de depósito. El PEG no ha constituido un excipiente de uso común en las vacunas, pero se utilizó en las vacunas contra SARS-CoV-2 de Pfizer y Moderna.<sup>(22)</sup>

De todos los excipientes declarados oficialmente, el ALC-0159 provoca reacciones alérgicas porque contiene PEG o macrogol y polisorbato 80, un polímero hidrófilo con similitudes estructurales al PEG. Estos dos excipientes generan reactividad cruzada.<sup>(23)</sup> En los últimos años aumentaron las reacciones alérgicas al PEG y el polisorbato en humanos. Estos excipientes y otros de ácidos nucleicos se hallan cubiertos por nanopartículas lipídicas, burbujas de grasa que protegen al ARNm de la degradación enzimática, mejoran su solubilidad en agua y, por tanto, la biodisponibilidad (tabla).<sup>(17)</sup>

**Tabla - Principales excipientes de las vacunas autorizadas contra SARS-CoV-2**

Plataforma de vacunas	Productor (nombre de la vacuna)	Componente activo de SARS-CoV-2 y adyuvante	Excipientes	Esquema	Eficacia
ARNm	BioNTech/Pfizer	ARNm codificante	ALC-315 = [(4-hidroxitil) azanedil] bis (hexano-6,1-	Dos dosis i.m a 0 y 21 días	95 % <sup>(24,25,26)</sup>

	(BNT162b2, tozinamerán o Comirnaty)	de la glicoproteína S	diil) bis (2-hexildecanoato) ALC-0159 = 2 - [(polietilenglicol) -2000] - N, N-ditetradecilacetamida 1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina Colesterol Fosfato de sodio dibásico dihidrato Fosfato de potasio monobásico Cloruro de potasio Cloruro de sodio Sacarosa Agua para inyección		
ARNm	Moderna/Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (NIAID) (ARNm-1273 o vacuna de Moderna)	ARNm codificante de la glicoproteína S	SM-102, Polietilenglicol [PEG] 2000 dimiristoil glicerol [DMG] Colesterol 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina [DSPC] Trometamina Clorhidrato de trometamina Ácido acético Acetato de sodio Sacarosa	Dos dosis i.m a 0 y 28 días	94,1 % Adultos > 65 años 86,4 % <sup>(24,25,26)</sup>
Vector viral no replicante	Centro Nacional de Investigación de Epidemiología y Microbiología Gamaleya/ Ministerio de Salud de la Federación de Rusia (vacuna Sputnik V)	Ad5r y Ad26r portadores de gen codificante de glicoproteína S	Tris (hidroxilmetil) aminomenato Cloruro de Sodio Sacarosa Cloruro de magnesio hexahidrato Sal sódica dihidrato de EDTA Polisorbato Etanol 95% Agua para inyección	Dos dosis i.m a 0 y 21 días	91,6 % <sup>(26)</sup>
Vector viral no replicante	Universidad de Oxford y AstraZeneca, Reino Unido (vacuna chAOx1/AZD122 o AztraZeneca)	Adr no replicante de chimpancé de codificante de la glicoproteína S	L-histidina Clorhidrato de L-histidina monohidrato Cloruro de magnesio hexahidrato Polisorbato 80 Etanol Sacarosa	Dos dosis i.m a 0 y 28 días	70,4 % <sup>(24,25,26)</sup>

			Cloruro de sodio Edetato de disodio dihidrato Agua para preparaciones inyectables		
Virus inactivado	Instituto de Productos Biológicos de Beijing, de la República Popular de China y Sinopharm (vacuna Sinopharm)	Cepa HB02 inactivado en hidróxido de aluminio	Hidróxido de aluminio Hidrogenofosfato de sodio Dihidrogenofosfato de sodio Cloruro de sodio Hidróxido de sodio Bicarbonato de sodio M199	Dos dosis i.m a 0 y 21 días	86 % <sup>(24,25,26)</sup>
Virus inactivado	Sinovac, China (CoronaVac)	Vacuna inactivada (formalina con adyuvante de alumbre)	Hidróxido de aluminio, Hidrogenofosfato de disodio Dihidrogenofosfato de sodio Cloruro de sodio	Dos dosis i.m 0 y 14 días	50 % <sup>(27)</sup>

Legenda: i.m - intramuscular.

## Reacciones adversas a las vacunas autorizadas contra SARS-CoV-2

Se observaron efectos secundarios locales como dolor, enrojecimiento e inflamación en el sitio de inyección. Los signos/síntomas sistémicos (fiebre, fatiga, cefalea, mialgia y artralgia) también fueron más comunes con las vacunas que con el placebo, y la mayoría ocurrieron entre las 24 y 48 horas después de la inyección, con mayor frecuencia e intensidad tras la segunda dosis.<sup>(28)</sup> La FDA indicó la inmunización porque era más segura para la mayoría de las personas que los riesgos de la infección.<sup>(29)</sup> En diciembre de 2020 autorizó el uso de emergencia, para la prevención de la COVID-19, de BNT162b2 de Pfizer/BioNTech (11 de diciembre, dos dosis) y ARNm-1273 de Moderna (18 de diciembre, dos dosis).<sup>(30)</sup> La plataforma de ARNm, actualmente no forma parte de ninguna vacuna aprobada, aunque se estudió en animales y humanos durante los últimos 10 años como candidatos a vacunas en investigación para virus (influenza, y ébola) y enfermedades oncológicas.<sup>(31)</sup>

En febrero de 2021 la FDA emitió el uso de emergencia para la tercera vacuna (Janssen de Johnson & Johnson, dosis única) que se desarrolló a partir de un tipo

específico de virus, llamado adenovirus tipo 26 (Ad26).<sup>(32)</sup> Durante el 14 de diciembre de 2020 hasta el 18 de enero de 2021, se administraron en Estados Unidos 9 943 247 dosis de Pfizer/BioNTech y 7 581 429 de Moderna. El Sistema para Reportar Reacciones Adversas a las Vacunas identificó 66 casos: 47 después de la vacuna de Pfizer/BioNTech y 19 después de Moderna, para una tasa de 4,7 y 2,5 casos/millón de dosis administradas, respectivamente.

La mayoría de los casos de anafilaxia a causa de estas vacunas se observaron en el sexo femenino (98,02 %).<sup>(30)</sup> La anafilaxia, particularmente en alergia a fármacos, ocurre con mayor frecuencia en mujeres en edad fértil.<sup>(9)</sup> Se desconocen los mecanismos biológicos precisos que subyacen a las respuestas específicas del sexo; pero se sabe que los factores genéticos y las hormonas sexuales modulan la respuesta inmune.<sup>(33)</sup> El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomienda un período de observación de 15 minutos después de la vacunación para todas las personas, y 30 minutos para aquellos con antecedentes de ciertas reacciones alérgicas.<sup>(30,34)</sup>

Los signos y síntomas comunes en los casos de anafilaxia, ocasionados por las vacunas de Pfizer y Moderna, fueron urticaria generalizada, exantema eritematoso difuso, angioedema, obstrucción de la vía respiratoria y náuseas. El 32 % de los 66 informes de casos había tenido un episodio previo de anafilaxia por vacunas de rabia, influenza A (H1N1), influenza estacional, medios de contraste a base de gadolinio o yodo, sulfonamidas, penicilina, proclorperazina, látex, nueces, picaduras de medusas y exposiciones no especificadas.<sup>(28,30)</sup>

## Clasificación de las reacciones adversas a las vacunas contra SARS-CoV-2

### A. Inmediatas (ocurre entre minutos hasta 4 horas)

- Inmunomediada o inmunológica
- Dependiente de IgE
- No dependiente de IgE

#### a) Mediada por IgG

#### b) Pseudoalergia relacionada con la activación del sistema de complemento (CARPA)

#### c) Pseudoalergia independiente del sistema de complemento (CIPA)

- No inmunomediada o no inmunológica
- Activación del sistema de contacto (coagulación)

- Activación directa de los mastocitos
  - a) Reacción vasovagal (síncope, astenia, sudoración, hipotensión transitoria, náuseas, vómitos, dolor abdominal y otras)
- B. Tardías (ocurren pasadas horas o días, incluso hasta después de dos o tres semanas)
  - Hipersensibilidad tipo III o inmunocomplejos
  - Hipersensibilidad tipo IV o tardía
  - Reacción en el sitio de la inyección
  - Urticaria y angioedema
  - Exantema
  - Otras (fiebre y linfadenopatía ipsilateral)<sup>(9,28)</sup>

### Reacciones adversas inmediatas

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad inmediata sistémica grave, con diferentes mecanismos desencadenantes y presentaciones clínicas; requiere tratamiento urgente debido a su letalidad. Se caracteriza por un compromiso a nivel de las vías respiratorias, y puede ocurrir sin las características típicas en la piel o presencia de choque circulatorio.<sup>(19)</sup>

La gravedad de la anafilaxia no solo depende del antígeno en sí y sus dosis, sino también de factores endógenos y exógenos, que afectan el inicio y la gravedad de una reacción determinada.<sup>(35)</sup> Se clasifica en inmunológica y no inmunológica, según el mecanismo etiopatogénico. Cuando no se identifica el desencadenante, se denomina anafilaxia idiopática. La anafilaxia inmunológica se halla mediada por un mecanismo dependiente o independiente de IgE, mientras que la anafilaxia no inmunológica implica la activación directa de los mastocitos u otras células.<sup>(36)</sup>

La anafilaxia dependiente por IgE constituye el mecanismo clásico, frecuente y más estudiado. En este tipo, la anafilaxia se desencadena por la interacción de un alérgeno (en general una proteína) que interactúa con el complejo IgE específico de alérgeno/receptor de alta afinidad (FcεRI) expresado en células efectoras, predominantes en los mastocitos y los basófilos.<sup>(37)</sup> Esto inicia la señalización intracelular que conduce a la activación de estas células efectoras, induce la desgranulación celular y la liberación de mediadores, primarios y

secundarios. Este mecanismo se confirma mediante la detección de IgE específica y el aumento de los niveles de triptasa sérica.<sup>(38)</sup>

Los mecanismos inmunológicos independientes de IgE se demostraron en animales de experimentación.<sup>(39)</sup> Un estudio describió la anafilaxia en pacientes tratados con infliximab, un anticuerpo monoclonal, y determinó IgG específica contra infliximab; pero ausencia de IgE específica. La anafilaxia dependiente de IgG implica liberación de mediadores, debido a la formación del complejo IgG específico de alérgeno/receptor FcγR en macrófagos, basófilos y neutrófilos.<sup>(36)</sup>

La anafilaxia mediada por la unión de péptidos, derivados del sistema de complemento, anafilotoxinas (C3a y C5a), denomina CARPA a sus receptores en mastocitos, basófilos y otras células mieloides,<sup>(40,41)</sup> y CIPA a la liberación de mediadores vasoactivos independientes de la activación del sistema de complemento.<sup>(42,43)</sup> Estas se han observado en las nuevas directrices de la farmacoterapia en el uso de vehículos nanoparticulados.<sup>(44)</sup> Sin embargo, estos avances aún son un problema no resuelto: las nanomedicinas causan reacciones de hipersensibilidad agudas, leves a graves, independientes de IgE.<sup>(42)</sup> Ambas reacciones pueden ocurrir simultáneamente, como se describe en la hipótesis del “doble impacto” (CARPA y CIPA), que resultan clínicamente indistinguibles de la anafilaxia clásica (IgE).<sup>(41,42)</sup>

El sistema de contacto constituye la activación directa o indirecta de la vía de coagulación sanguínea en reacciones alérgicas.<sup>(35)</sup> Consiste en el sistema calicreína-cinina y la cascada de coagulación intrínseca, y se configura por tres serinas proteasas: factor de coagulación XII (FXII) o factor de Hageman, factor XI (FXI) y la precalicreína plasmática, y por un cofactor no enzimático, el cininógeno.<sup>(45)</sup>

El contacto con superficies cargadas negativamente desencadena la activación de FXII a través de un reordenamiento conformacional, por ello el nombre sistema de contacto. Los activadores que inician la formación de FXII a *in vivo* incluyen polifosfato, heparina, proteínas mal plegadas, colágeno, ácidos nucleicos, condroitín sulfato sobresulfatado y superficies artificiales.<sup>(46)</sup>

La anafilaxia por activación directa de los mastocitos no estimula el sistema inmune, constituye la desgranulación directa de los mastocitos, como se ha demostrado para algunos bloqueadores neuromusculares, fluoroquinolonas, vancomicina, dextranos y moléculas pequeñas. Esto ocurre en pacientes no sensibilizados al antígeno.<sup>(47)</sup> Variedad de receptores median este proceso; por ejemplo, el de tipo Toll (TLR) y X2 acoplado a proteína G relacionado con Mas (MRGPRX2). Este receptor se expresa en los mastocitos humanos que, por su

localización tisular y abundancia, resultan las principales células implicadas en las reacciones anafilácticas.<sup>(48)</sup>

La interacción de estos fármacos con este receptor de mastocitos influye en la liberación de histamina,  $\beta$ -hexosaminidasa, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y prostaglandina D2 (PGD2); esto puede conducir a reacciones anafilácticas no alérgicas.<sup>(47,48)</sup> A pesar de la falta de evidencia directa, por la imposibilidad de realizar experimentos en humanos, los hallazgos de varios estudios implican los posibles mecanismos independientes de IgE, lo cuales se distinguen clínicamente de la anafilaxia mediada por IgE.<sup>(48)</sup>

### Reacciones adversas tardías: hipersensibilidad tipo III

Se describió una señal de alarma de interés especial y preocupación. *Scully* y otros<sup>(4)</sup> estudiaron en 23 pacientes, con una mediana de edad de 46 años (rango 21 a 77), la sospecha de trombocitopenia trombótica inmune inducida por AstraZeneca. Luego de la primera dosis, esta reacción adversa se presentó entre el sexto y el vigésimo cuarto día. En varios casos fueron evidentes los hematomas leves y las petequias; también se observó hemorragia cerebral secundaria y trombosis venosa cerebral. Los eventos de trombosis adicionales, asociados con la progresión, ocurrieron en pacientes que recibieron transfusiones de plaquetas o terapia basada en heparina.

El ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) se realizó antes de la administración de la terapia basada en heparina e identificó autoanticuerpos contra el factor plaquetario 4 (PF4)-complejo polianión en 22 de los 23 pacientes.<sup>(4,49)</sup> El mecanismo patogénico podría ser el siguiente: formación de IgG después de la administración de AZD1222, unión de estos anticuerpos a epítomos y la aparición del PF-4 independiente de la presencia de heparina; estos complejos inmunes se unen y activan las plaquetas a través del receptor IIA de la porción Fc $\gamma$  (Fc $\gamma$ RIIA).<sup>(50)</sup>

### Hipersensibilidad tardía

La hipersensibilidad de tipo IV está mediada por linfocitos T (TCD4+ y TCD8+), activados por un antígeno específico que se procesa por las células de antígeno y se presenta a través de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad a los receptores de los linfocitos T. La activación de los linfocitos T CD4 + da como resultado una inflamación mediada por citocinas en una determinada zona, pero en ocasiones se generaliza.<sup>(8)</sup>

La urticaria se identifica por habones, prurito o sensación de ardor y resuelve en 24 horas. Puede ser el resultado de la activación de mastocitos por mecanismos inmunológicos y no inmunológicos.<sup>(9)</sup> Junto con el angioedema y el exantema, se considera una manifestación típica de hipersensibilidad inmediata. Además, puede ocurrir en hipersensibilidades tardías, resultado de procesos independientes por IgE, como la activación del sistema de complemento, la hipersensibilidad por inmunocomplejos, y otros mecanismos ya mencionados, incluso mediado por linfocitos T, menos probable por la activación tardía por IgE.<sup>(9,11)</sup>

### Linfadenopatía regional posvacunación

Las vacunas contra SARS-CoV-2 de ARNm resultaron altamente inmunogénicas, a diferencia de otras vacunas (influenza, sarampión y virus papiloma humano). Aunque la linfadenopatía es infrecuente, se detectó por medio de resonancia magnética, ecografía y mamografía una linfadenopatía reactiva axilar o supraclavicular ipsilateral durante las primeras cuatro semanas posteriores a la aplicación de Pfizer y Moderna, esta última presentó más casos. La Sociedad de Imágenes de Mama recomendó clasificar, en el contexto de la vacunación, la linfadenopatía ipsilateral en el Sistema de Base de Datos e Informe de Imágenes de mamas (BI-RADS) como BI-RAD2 (benigna), BI-RADS3 (probablemente benigna) y BI-RADS4 (sospechosa de malignidad). Además, se sugirió realizar un seguimiento durante tres meses.<sup>(51)</sup>

La linfadenopatía se vinculó a una respuesta inmune local, debido a la técnica utilizada al aplicar la vacuna; es decir, se administraba en un lugar más alto de lo recomendado. El medio del músculo deltoides se consideró el sitio ideal, aproximadamente de dos a tres dedos por debajo del proceso de acromion.<sup>(52)</sup> El personal de salud enfrentó diversas preguntas sobre la seguridad y la eficacia de la primera ola de vacunas autorizadas contra el SARS-CoV-2 pues las diferentes plataformas constituían nuevas biotecnologías.

### Consideraciones finales

Las reacciones adversas descritas en esta revisión, sobre las vacunas autorizadas contra SARS-CoV-2, deben observarse para evitar desenlaces fatales. Las leves resultan las más frecuentes, aunque pueden ser moderadas o excepcionalmente graves, como la anafilaxia. Lo anterior confirma la relación riesgo-beneficio y su

aprobación emergente. Este trabajo permitirá que el personal de salud profundice e identifique los mecanismos del sistema inmune en las posibles reacciones adversas.

## Referencias bibliográficas

1. Araf Y, Faruqui NA, Anwar S, Hosen MJ. SARS-CoV-2: a new dimension to our understanding of coronaviruses. *Int Microbiol.* 2021;24(1):19-24. DOI: <https://doi.org/10.1007%2Fs10123-020-00152-y>
2. V'Kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155-70. DOI: <https://doi.org/10.1038%2Fs41579-020-00468-6>
3. Bhagavathula AS, Aldhaleei WA, Rovetta A, Rahmani J. Vaccines and drug therapeutics to lock down novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of clinical trials. *Cureus.* 2020;12(5):e8342. DOI: <https://doi.org/10.7759%2Fcureus.8342>
4. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, *et al.* Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2202-11. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105385>
5. Abd El-Aziz TM, Stockand JD. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status. *Infect Genet Evol.* 2020;83:104327. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.meegid.2020.104327>
6. Petersen E, Lucey D, Blumberg L, Kramer LD, Al-Abri S, Lee SS, *et al.* COVID-19 vaccines under the International Health Regulations-We must use the WHO International Certificate of Vaccination or Prophylaxis. *Int J Infect Dis.* 2021;104:175-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.039>
7. Fritsche PJ, Helbling A, Ballmer-Weber BK. Vaccine hypersensitivity--update and overview. *Swiss Med Wkly.* 2010;140(17-18):238-46. DOI: <https://dx.doi.org/10.5167/uzh-41741>
8. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):463-72. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.jaci.2017.12.971>

9. Caubet JC, Ponvert C. Vaccine allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(3):597-613. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.04.004>
10. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM, *et al.* International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J.* 2016;9(1):32. DOI: <https://doi.org/10.1186%2Fs40413-016-0120-5>
11. Cheng DR, Perrett KP, Choo S, Danchin M, Buttery JP, Crawford NW. Pediatric anaphylactic adverse events following immunization in Victoria, Australia from 2007 to 2013. *Vaccine.* 2015;33(13):1602-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.008>
12. Chung EH. Vaccine allergies. *Clin Exp Vaccine Res.* 2014;3(1):50-7. DOI: <https://doi.org/10.7774%2Fcevr.2014.3.1.50>
13. Kim HS, Engel S, Neveu D, Thollot Y, Oster P, Yang K. Post-marketing surveillance observational study of quadrivalent meningococcal diphtheria toxoid conjugate vaccine (MenACWY-DT, MCV4/Menactra((R))) in the Republic of Korea, 2014-2019. *Infect Dis Ther.* 2021;10(1):399-409. DOI: <https://doi.org/10.1007%2Fs40121-020-00393-4>
14. Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):237. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00352-y>
15. Nilsson L, Brockow K, Alm J, Cardona V, Caubet JC, Gomes E, *et al.* Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(7):628-40. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.12762>
16. Kounis NG, Koniari I, de Gregorio C, Velissaris D, Petalas K, Brinia A, *et al.* Allergic reactions to current available COVID-19 vaccinations: pathophysiology, causality, and therapeutic considerations. *Vaccines (Basel).* 2021;9(3):221. DOI: <https://doi.org/10.3390%2Fvaccines9030221>
17. Caballero ML, Quirce S. Delayed hypersensitivity reactions caused by drug excipients: a literature review. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2020;30(6):400-8. DOI: <https://doi.org/10.18176/jiaci.0562>
18. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(6):1318-28.e7. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.jaci.2014.08.018>

19. Wylon K, Dolle S, Worm M. Polyethylene glycol as a cause of anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:67. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13223-016-0172-7>
20. Stone CA, Jr., Liu Y, Relling MV, Krantz MS, Pratt AL, Abreo A, *et al*. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: more common than we have recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1533-40.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.jaip.2018.12.003>
21. Garvey LH, Nasser S. Anaphylaxis to the first COVID-19 vaccine: is polyethylene glycol (PEG) the culprit? *Br J Anaesth*. 2021;126(3):e106-8. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.bja.2020.12.020>
22. Cabanillas B, Akdis C, Novak N. Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: a potential role of Polyethylene glycol? *Allergy*. 2021;76(6):1617-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14711>
23. Wang J, Peng Y, Xu H, Cui Z, Williams RO. The COVID-19 vaccine race: challenges and opportunities in vaccine formulation. *AAPS PharmSciTech*. 2020;21(6):225. DOI: <https://doi.org/10.1208%2Fs12249-020-01744-7>
24. Wouters OJ, Shadlen KC, Salcher-Konrad M, Pollard AJ, Larson HJ, Teerawattananon Y, *et al*. Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. *Lancet*. 2021;397(10278):1023-34. DOI: [https://doi.org/10.1016%2FS0140-6736\(21\)00306-8](https://doi.org/10.1016%2FS0140-6736(21)00306-8)
25. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, *et al*. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J*. 2021;14(2):100517. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.waojou.2021.100517>
26. Tumban E. Lead SARS-CoV-2 Candidate vaccines: expectations from phase III trials and recommendations post-vaccine approval. *Viruses*. 2020;13(1):54. DOI: <https://doi.org/10.3390%2Fv13010054>
27. Castells MC, Phillips EJ. Maintaining safety with SARS-CoV-2 vaccines. *N Engl J Med*. 2021;384(7):643-9. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra203534>
28. Anesi J. The advisory Committee on Immunization practices' updated interim recommendation for allocation of COVID-19 vaccine-United states, December 2020. *Am J Transplant*. 2021;21(2):897. DOI: <https://doi.org/10.1111%2Fajt.16480>

29. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA*. 2021;325(11):1101-2. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1967>
30. Pardi N, Hogan MJ, Weissman D. Recent advances in mRNA vaccine technology. *Curr Opin Immunol*. 2020;65:14-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.01.008>
31. Oliver SE, Gargano JW, Scobie H, Wallace M, Hadler SC, Leung J, *et al*. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Janssen COVID-19 Vaccine - United States, February 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(9):329-32. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7009e4>
32. Taneja V. Sex hormones determine immune response. *Front Immunol*. 2018;9(1931). DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01931>
33. Administration CC-RTaFaD. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine - United States, December 14-23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(2):46-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7002e1>
34. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, Campbell RL, *et al*. Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(4):1082-123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.017>
35. Williams KW, Sharma HP. Anaphylaxis and urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):199-219. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.09.010>
36. Peavy RD, Metcalfe DD. Understanding the mechanisms of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(4):310-5. DOI: <https://doi.org/10.1097/FACI.0b013e3283036a90>
37. Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy*. 2011;66(1):1-14. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02422.x>
38. Finkelman FD, Khodoun MV, Strait R. Human IgE-independent systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1674-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.015>
39. Mohamed M, Abu Lila AS, Shimizu T, Alaaeldin E, Hussein A, Sarhan HA, *et al*. PEGylated liposomes: immunological responses. *Sci Technol Adv Mater*. 2019;20(1):710-24. DOI: <https://doi.org/10.1080/2F14686996.2019.1627174>

40. Dézsi L, Mészáros T, Órfi E, Fülöp TG, Hennies M, Rosivall L, *et al.* Complement activation-related pathophysiological changes in anesthetized rats: activator-dependent variations of symptoms and mediators of pseudoallergy. *Molecules*. 2019;24(18):3283. DOI: <https://doi.org/10.3390%2Fmolecules24183283>
41. Szebeni J. Mechanism of nanoparticle-induced hypersensitivity in pigs: complement or not complement? *Drug Discov Today*. 2018;23(3):487-92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.01.025>
42. Bedőcs P, Szebeni J. The critical choice of animal models in nanomedicine safety assessment: a lesson learned from hemoglobin-based oxygen carriers. *Front Immunol*. 2020;11:584966. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.584966>
43. Otte A, Soh BK, Yoon G, Park K. Liquid crystalline drug delivery vehicles for oral and IV/subcutaneous administration of poorly soluble (and soluble) drugs. *Int J Pharm*. 2018;539(1-2):175-83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.01.037>
44. Guilarte M, Sala-Cunill A, Luengo O, Labrador-Horrillo M, Cardona V. The mast cell, contact, and coagulation system connection in anaphylaxis. *Front Immunol*. 2017;8:846. DOI: <https://doi.org/10.3389%2Ffimmu.2017.00846>
45. Gao Y, Han Y, Zhang X, Fei Q, Qi R, Hou R, *et al.* Penicillin causes non-allergic anaphylaxis by activating the contact system. *Sci Rep*. 2020;10(1):14160. DOI: <https://doi.org/10.1038%2Fs41598-020-71083-x>
46. Bender L, Weidmann H, Rose-John S, Renné T, Long AT. Factor XII-driven inflammatory reactions with implications for anaphylaxis. *Front Immunol*. 2017;8:1115. DOI: <https://doi.org/10.3389%2Ffimmu.2017.01115>
47. Navines A, Serrano E, Lafuente A, Munoz R, Martin M, Gastaminza G. MRGPRX2-mediated mast cell response to drugs used in perioperative procedures and anaesthesia. *Sci Rep*. 2018;8(1):11628. DOI: <https://doi.org/10.1038%2Fs41598-018-29965-8>
48. Porebski G, Kwiecien K, Pawica M, Kwitniewski M. Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2 (MRGPRX2) in drug hypersensitivity reactions. *Front Immunol*. 2018;9:3027. DOI: <https://doi.org/10.3389%2Ffimmu.2018.03027>
49. von Hundelshausen P, Lorenz R, Siess W, Weber C. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): targeting pathomechanisms with Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Thromb Haemost*. 2021;121(11):1395-99. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1481-3039>

50. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-101. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840>
51. Edmonds CE, Zuckerman SP, Conant EF. Management of unilateral axillary lymphadenopathy detected on breast MRI in the era of coronavirus disease (COVID-19) vaccination. *AJR Am J Roentgenol.* 2021;217(4). DOI: <https://doi.org/10.2214/AJR.21.25604>
52. Fernandez M, Rivero I, Calvache A, Martinon F. Acute onset supraclavicular lymphadenopathy coinciding with intramuscular mRNA vaccination against COVID-19 may be related to vaccine injection technique, Spain, January and February 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(10):2100193. DOI: <https://doi.org/10.2807/2F1560-7917.ES.2021.26.10.2100193>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.