

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**REACCIONES CUTÁNEAS INDUCIDAS POR LA VACUNACIÓN CON
PFIZER/BIONTECH, MODERNA Y ASTRAZENECA CONTRA COVID-19**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Jazmin Santa Cruz Suchini
Monick Alejandra Mejicano González**

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre del 2022



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala

**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que las estudiantes:

1. JAZMIN SANTA CRUZ SUCHINI 201600014 2992203380101
2. MONICK ALEJANDRA MEJICANO GONZÁLEZ 201600179 3001491070101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulada:

**REACCIONES CUTÁNEAS INDUCIDAS
POR LA VACUNACIÓN CON PFIZER/BIONTECH,
MODERNA Y ASTRAZENECA CONTRA COVID-19**

Trabajo asesorado por el Dra. Evelyn Julissa Villafuerte de Flores y, revisado por la Dra. Aida Guadalupe Barrera Pérez, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el diez de octubre del año dos mil veintidós



[Handwritten signature]
Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



[Handwritten signature]
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

**Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano**

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que las estudiantes:

1. JAZMIN SANTA CRUZ SUCHINI 201600014 2992203380101
2. MONICK ALEJANDRA MEJICANO GONZÁLEZ 201600179 3001491070101

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

**REACCIONES CUTÁNEAS INDUCIDAS
POR LA VACUNACIÓN CON PFIZER/BIONTECH,
MODERNA Y ASTRAZENECA CONTRA COVID-19**

El cuál ha sido revisado y aprobado por la **Dra. Zully Karin Lizette Slowing Umaña**, profesora de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el diez de octubre del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



USAC
UNIVERSIDAD
DE LA GUATEMALA

**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



Guatemala, 10 de octubre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotras:

1. JAZMIN SANTA CRUZ SUCHINI
2. MONICK ALEJANDRA MEJICANO GONZÁLEZ

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**REACCIONES CUTÁNEAS INDUCIDAS
POR LA VACUNACIÓN CON PFIZER/BIONTECH,
MODERNA Y ASTRAZENECA CONTRA COVID-19**

Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesora:

Dra. Evelyn Julissa Villafuerte de Flores

Evelyn Villafuerte
Dra. Evelyn Villafuerte
Especialista en Dermatología
Colegiado 10221

Revisora:

Dra. Aida Guadalupe Barrera Pérez
Registro de personal: 20030843

Aida Guadalupe Barrera P.
Aida G. Barrera P.
MSc en Alimentación y Nutrición
Col. 11598



Responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en ningún momento o de manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala -USAC-. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes involucradas

DEDICATORIA

A Dios, por acompañarnos todos los días; por darnos fuerzas, valor y sabiduría para culminar este trabajo.

A nuestros padres, por su amor, trabajo y sacrificio. en todos estos años. Gracias a ustedes hemos logrado llegar hasta aquí y convertirnos en lo que somos.

A nuestros familiares, que nos acompañaron a lo largo del trayecto, por su paciencia y consejos.

A nuestros pacientes, que nos han enseñado cada día a expresar ese gran amor a nuestra carrera con la calidad humana que podemos brindar, a quienes les guardamos mucho respeto y recordamos con mucho cariño.

A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, por todas las enseñanzas, las cuales son una parte fundamental para este logro.

A nuestros amigos y compañeros, por las alegrías y el conocimiento que compartimos, no solo en este trabajo, sino a lo largo de la carrera y por su apoyo incondicional en cada una de las etapas.

A nuestros catedráticos, que nos guiaron a través de toda la carrera y nos instruyeron en cada paso, resolviendo dudas y haciéndonos capaces de plantearnos nuevos retos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestras revisoras y asesora, Dra. Aida Guadalupe Barrera Pérez, Dra. Zully Karin Lizette Slowing Umaña y la Dra. Evelyn Julissa Villafuerte de Flores por guiarnos, apoyarnos y brindarnos las herramientas necesarias para poder culminar este trabajo de investigación con éxito.

ÍNDICE

Prólogo

Introducción	i
Planteamiento del problema	ii
Objetivos	v
Método y técnicas	vi
Contenido temático	
Capítulo 1. Infección por SARS-COV-2.....	1
Capítulo 2. Reacciones cutáneas inducidas por la vacunación con Pfizer/Biontech, Moderna y Astrazeneca contra COVID-19.....	16
Capítulo 3. Mecanismo inmunológico mediante el cual la vacunación con pfizer/biontech, moderna y astrazeneca contra covid-19 induce reacciones cutáneas.....	26
Capítulo 4. Manejo de las reacciones cutáneas secundarias a la vacunación con pfizer/biontech, moderna y astrazeneca contra covid-19.....	38
Capítulo 5. Análisis.....	49
Conclusiones	58
Recomendaciones	60
Referencias bibliográficas	61
Anexos	76
Índice de tablas	79

PRÓLOGO

Al inicio de este proceso de investigación, el tema "Reacciones cutáneas inducidas por la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca contra COVID 19", forma un nuevo eslabón de valor que demostró ser un reto en el establecimiento mundial del médico integral. El advenimiento en los últimos años de COVID-19, demostró ser un reto en el control y manejo adecuado de la enfermedad, llegando a ser la inmunización artificial activa una herramienta fundamental para frenar su progresión letal. Las vacunas descritas han sido utilizadas por el sistema mundial de salud, y cuentan con aprobación por OMS y EMA para el uso contra COVID-19, habiendo demostrado evidencia en cuanto a seguridad en eficacia e inmunogenicidad; sin embargo, todas las inmunizaciones tienen el potencial de desencadenar anafilaxia.

Las vacunas pueden presentar efectos adversos mediados por mecanismos de hipersensibilidad, como cualquier otro medicamento, pero a diferencia de estos, el principio activo rara vez es el responsable; es más frecuente que las reacciones indeseadas se deban a los excipientes. La sospecha del desarrollo de anafilaxia secundaria a su aplicación obliga a una oportuna referencia y a un correcto diagnóstico, tanto para el beneficio del paciente como para mejorar el perfil de seguridad de la vacuna. Es importante aclarar que no existe contraindicación para administrar las vacunas COVID-19 actualmente aprobadas, a menos que se presenten antecedentes de una reacción alérgica a cualquiera de los componentes de la vacuna. El documento proporciona orientación sobre el reconocimiento y tratamiento de reacciones alérgicas e inmunológicas cutáneas inducidas por la vacunación, incluyendo recomendaciones sobre tratamiento a las personas que experimentaron una reacción cutánea grave después de la inyección. Finalmente, identifica necesidades de investigación no satisfechas y propone el reconocimiento de las reacciones identificadas a nivel internacional, concertando un diagnóstico y tratamiento de precisión de las reacciones cutáneas para facilitar un uso más seguro y amplio de las vacunas COVID- 19.

Dra. Evelyn Villafuerte de Flores

INTRODUCCIÓN

El “síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2, SARS-COV-2,” (por sus siglas en inglés), y la enfermedad causada por este, llamada COVID-19, fue descubierto en diciembre de 2019 en Wuhan, China, causando altas tasas de morbilidad y 1,232,791 muertes a nivel mundial para el 5 de noviembre de 2020. (1)

Tras la necesidad de controlar esta enfermedad, se crearon vacunas tales como: Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca, Johnson & Johnson (Janssen), Sinovac, Sinopharm, Bharat, Novavax y Sputnik V. Esta última aún no ha sido aprobada por la OMS (Organización Mundial de la Salud), y EMA (Agencia Europea de Medicamentos, por sus siglas en inglés). En la actualidad, se han aplicado más de 11 mil millones de dosis a nivel mundial. Sin embargo, se han reportado múltiples reacciones cutáneas posterior al inicio de la vacunación contra COVID-19, como reacciones locales en el sitio de inyección, reacciones locales tardías, urticaria, eritema multiforme, eritema pernio, pitiriasis rosada, herpes zóster, entre otros. (2-6)

A nivel nacional, existen instituciones destinadas a la vigilancia epidemiológica de eventos atribuibles a la vacunación, donde se notifican dichas reacciones. Sin embargo, en los últimos informes, únicamente se ha reportado dolor, hiperemia e inflamación en el sitio de inyección y reacciones sistémicas. Por lo tanto, es necesario describir las múltiples reacciones que se han reportado a nivel mundial, posterior a la vacunación contra COVID-19, principalmente las que se producen por las vacunas aprobadas por la OMS y aplicadas en Guatemala, como Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca. (7,8)

A través de la presente investigación se busca definir las reacciones cutáneas reportadas posterior a la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca, debido a que son vacunas aprobadas por la OMS y aplicadas con mayor frecuencia a nivel mundial y nacional. Asimismo, se documentó su frecuencia, sexo, grupo etario más afectado, mecanismo por el que estas ocurren y tratamientos brindados; así como el tipo de vacunas que causan el mayor y menor número de reacciones. De esta manera se facilita el acceso a la información más reciente a todo el personal de salud que se encuentra en contacto con los pacientes, para identificar las reacciones, notificarlas, brindar un tratamiento oportuno y desarrollar estrategias de vigilancia y estrategias preventivas en la población próxima a vacunarse.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En diciembre de 2019, en Wuhan, China, fue descubierto un nuevo coronavirus, el cual causó una pandemia global. Tras varios estudios, el virus fue nombrado “coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo.” La enfermedad causada por este se conoce como COVID-19. Ésta puede presentar varios grados de severidad, desde pacientes asintomáticos hasta casos severos de neumonía y muerte. (1,9)

Dicha enfermedad ha causado altas tasas de morbilidad y mortalidad. La actualización a nivel global, realizada el 11 de julio del año 2022, mostró un total de 556,457,239 casos y un total de muertes de 6,352,609. En Guatemala, al 11 de julio de 2022 se reportaron oficialmente un total de 947,472 casos y un total de 18,715 muertes. (4,10)

Debido a la necesidad de controlar la enfermedad por SARS-CoV-2, se inició la búsqueda de una vacuna efectiva y se autorizó el uso de emergencia de las vacunas contra COVID-19, las cuales han demostrado adecuados perfiles de seguridad e inmunogenicidad para disminuir el riesgo de mortalidad y prevenir las complicaciones de la enfermedad. Para febrero de 2022, la OMS autorizó el uso de las vacunas BNT162b2 o Pfizer/BioNTech (ácido ribonucleico mensajero o mRNA), mRNA-1273 o Moderna (mRNA), AZD1222 o AstraZeneca (adenovirus), Ad26.COVS.2 o Johnson & Johnson (adenovirus), Sinovac o CoronaVac (virus inactivado), Sinopharm o BBIBP-CorV (virus inactivado), BBV152 o Covaxin (virus inactivado) y NVX-CoV2373 o Novavax (proteína). Aunque se han aplicado millones de dosis de Gam-Covid-Vac o Sputnik V (adenovirus) no ha sido aprobada por la OMS ni por la EMA. A nivel mundial se aplicaron 11 mil millones de dosis de las distintas vacunas, existiendo un 62.1% de personas completamente vacunadas, hasta el 11 de julio de 2022. A nivel nacional se aplicaron 18,035,992 dosis y se reportaron 6,359,545 (37.17%) de personas completamente vacunadas, hasta el 8 de julio de 2022. (3,4,10)

A pesar de que los criterios para la aprobación de vacunas continúan siendo estrictos, debido a que las vacunas contra COVID-19 están siendo aprobadas bajo uso de emergencia, se requiere que se continúen realizando encuestas para la búsqueda de efectos secundarios. Las vacunas contra la COVID-19 pueden causar reacciones adversas, principalmente debidas a la respuesta inmunitaria inducida por las mismas. Según Aguirre-Morales et al., un estudio de fase III de la vacuna Pfizer reportó que el 26.7% de los pacientes que recibieron la vacuna, comparada con el placebo, presentaron eventos adversos, como dolor leve a intenso. De igual manera, el estudio de fase II y III, publicado en diciembre de 2020, menciona que tras la aplicación de la vacuna AstraZeneca se presentó al menos un síntoma local en el 88% y un síntoma sistémico en el 86% de participantes en el grupo de 18 a 55 años. Por último, el ensayo de fase III de la vacuna Moderna, informó reacciones de hipersensibilidad en el 1.5% de 15,210 pacientes asignados para recibir la misma. (11-13)

Desde el comienzo de la vacunación masiva, de importancia para los dermatólogos son los crecientes informes de reacciones cutáneas asociadas a las vacunas. Por esto, en diciembre de 2021, los proveedores de atención médica documentaron 803 casos de reacciones cutáneas relacionadas con las vacunas contra COVID-19 en la Academia Estadounidense de Dermatología y la Liga Internacional de Sociedades Dermatológicas. Según Gronbeck et al., en el año 2021, posterior a Moderna se reportaron 52.4% de reacciones cutáneas. Asimismo, con esta vacuna se reportaron 49.2% de reacciones locales retardadas y 9.0% de reacciones urticariformes. Por otro lado, McMahon et al., en el mismo año, documentó que con la vacuna Pfizer se reportaron lesiones papulovesiculares en un 67%, penfigoide ampollar en un 64% y en menor porcentaje (50%), pitiriasis rosada; mientras que por la vacuna AstraZeneca se reportó pitiriasis rosada en un 12%. En conclusión, dentro de las reacciones cutáneas mayormente descritas se encuentran las reacciones locales en el sitio de inyección, reacciones locales tardías, urticaria, eritema multiforme, eritema pernio, pitiriasis rosada, herpes zóster, entre otros. (5,6,14)

En Guatemala, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), a través del Departamento de Epidemiología, orienta la vigilancia de los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESAVI). Los ESAVI se notifican por el personal de salud, a través del Sistema de Información Gerencial en Salud (SIGSA), o directamente por correo electrónico, a la unidad de vigilancia de ESAVI. Sin embargo, según los informe de Vigilancia de Seguridad en Vacunas realizado en agosto y octubre de 2021, únicamente se reportan reacciones locales, como dolor en el sitio de inyección, hiperemia, inflamación local y reacciones sistémicas. Por lo tanto, se considera necesario especificar las reacciones cutáneas inducidas por la vacunación contra COVID-19 que actualmente no han sido reportadas a nivel nacional. (7,8)

Se desconoce la magnitud de este problema, el cual puede no ser reconocido por el personal de salud. Por lo tanto, la importancia de esta investigación radica en la necesidad de definir todas y cada una de las reacciones cutáneas reportadas posteriormente a la aplicación de las vacunas Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca, para facilitar el acceso a la información para todo el personal de salud, principalmente para los médicos de primer nivel de atención (médicos del MSPAS y estudiantes en Estudio Profesional Supervisado Rural y Hospitalario), así como los que laboran en el ámbito profesional privado (médicos generales e internistas). Esto, con el fin de identificar las reacciones cutáneas y brindar el tratamiento adecuado, así como desarrollar estrategias preventivas para las siguientes dosis y para la población próxima a vacunarse. De igual manera, una vez que estas reacciones son identificadas correctamente por los médicos de primer nivel de atención, se registran de manera adecuada en los informes ESAVI. Asimismo, esta información puede ser brindada a través del personal de salud y del MSPAS a la población en general, permitiendo que la

población próxima a vacunarse, reconozca las reacciones cutáneas que pueden producirse y, de esta manera, buscar una atención médica oportuna.

Por lo mencionado anteriormente, a través la presente monografía se pretende realizar una revisión bibliográfica sobre las principales reacciones cutáneas inducidas por la vacunación contra COVID-19; su frecuencia, sexo, grupo etario más afectado, mecanismo por el cual estas reacciones son causadas, el tratamiento adecuado y también las vacunas que causan el mayor y menor número de reacciones. Asimismo, se revisarán las vacunas aprobadas por la OMS, FDA (Food and Drug Administration) y la EMA que se han aplicado en mayor cantidad a nivel mundial y nacional, siendo estas: Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca. Según la última actualización del 11 de julio de 2022 de The New York Times, las vacunas mencionadas anteriormente son las más utilizadas a nivel mundial, habiendo sido aplicadas en 164, 107 y 185 países, respectivamente. Mientras que las vacunas Sinovac, Sinopharm, Bharat y Novavax han sido aplicadas en 40, 74, 29 y 29 países, respectivamente. Sputnik V, no se tomó en cuenta en la presente monografía debido a que no ha sido aprobada para uso de emergencia por la OMS y la EMA, habiéndose aplicado únicamente en 37 países para julio de 2022. El sitio oficial de Sputnik V reporta que el 94% de los efectos adversos fueron leves, dentro de los cuales se incluyen las reacciones locales en el sitio de inyección. Por otro lado, las vacunas Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca han sido las más estudiadas a nivel mundial en cuanto a reacciones cutáneas posterior a la vacunación. (2,3,15,16)

OBJETIVOS

- **General**

Describir las reacciones cutáneas inducidas por la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca contra COVID-19.

- **Específicos**

1. Identificar las reacciones cutáneas inducidas por la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca contra COVID-19 según su frecuencia, tiempo de manifestación después de la vacunación, sexo y grupo etario más afectados.
2. Identificar las vacunas contra COVID-19 que han ocasionado reacciones cutáneas, posterior a su aplicación en mayor y menor frecuencia.
3. Describir el mecanismo mediante el cual la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca contra COVID-19 induce reacciones cutáneas.
4. Describir el tratamiento de las reacciones cutáneas secundarias a la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca contra COVID-19.

MÉTODO Y TÉCNICAS

Se desarrolló una investigación documental tipo monografía de compilación con diseño exploratorio, cuya finalidad fue realizar una revisión bibliográfica sobre las reacciones cutáneas inducidas por la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca contra COVID-19, según su frecuencia, tiempo de manifestación después de la vacunación, sexo y grupo etario más afectado. De igual manera, se identificaron las vacunas contra COVID-19 que ocasionaron más y menos reacciones cutáneas posterior a su aplicación; y se describió el mecanismo mediante el cual la vacunación induce reacciones cutáneas. Por último, se detalló el tratamiento de las reacciones cutáneas secundarias a la vacunación contra COVID-19.

Para la búsqueda de información se utilizaron bases de datos de plataformas de búsqueda actualizada, tales como Google académico, MEDLINE (vía PubMed), Cochrane, UpToDate, Scielo, Elsevier, Medscape, World Health Organization y Food and Drug Administration. Se incluyeron, además, 123 fuentes bibliográficas publicadas desde el 1 de enero del 2020 hasta julio del 2022, dentro de las cuales se revisaron metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios de cohorte, casos y controles, estudios analíticos, ensayos controlados aleatorizados y reportes de casos, publicados en español e inglés. De igual manera, se enlistaron los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y los *Medical Subject Headings* (MeSH) que se utilizaron para facilitar la búsqueda de información en las diferentes bases de datos. Asimismo, los calificadores, conceptos relacionados y operadores lógicos se resumen en el Anexo 1 y la matriz consolidada de fuentes de información en el Anexo 2.

Finalmente, la monografía se realizó en los meses de mayo a septiembre de 2022. La distribución de las fases del trabajo se especifica en el Anexo 3.

CAPÍTULO 1. INFECCIÓN POR SARS-CoV-2.

SUMARIO

- **Epidemiología**
- **Virología**
- **Etiopatogenia**
- **Manifestaciones clínicas**
- **Complicaciones**
- **Diagnóstico**
- **Tratamiento**
- **Prevención**
- **Vacunas contra COVID-19**

La enfermedad del Coronavirus 2019 (COVID-19) fue detectada por primera vez en China, en diciembre de 2019, y declarada pandemia por la OMS, el 11 de marzo de 2020. El virus que causa COVID-19 se denominó coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). El espectro clínico de esta enfermedad varía desde una infección asintomática hasta neumonía severa y muerte. Sin embargo, el manejo del SARS-CoV-2 continúa siendo un desafío, particularmente por las presentaciones asintomáticas y la alta infectividad del virus. Debido a lo anterior, la OMS ha dictado recomendaciones para prevenir la transmisión del virus. Este capítulo incluirá una visión general acerca de la epidemiología, virología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento, complicaciones y prevención de COVID-19. (17,18)

1.1 Epidemiología

Los coronavirus son una familia de virus que afecta comúnmente a los humanos y animales, como los gatos y murciélagos. Hoy en día, se han detectado 7 tipos de coronavirus capaces de infectar humanos; 4 de ellos (229E, NL63, OC43, and HKU1) suelen causar signos y síntomas similares a los del resfriado común. También cabe señalar que algunos coronavirus que infectan a los animales pueden sufrir mutaciones y adaptaciones, lo que impulsa su evolución y conversión a un nuevo coronavirus humano. Por lo tanto, estas infecciones son zoonóticas y sus síntomas se acompañan de síndromes respiratorios más graves. Tres ejemplos de estos son el SARS-CoV, el MERS-CoV y el SARS-CoV-2. Por ejemplo, los casos de SARS-CoV-2, fueron asociados a niveles altos de mortalidad, principalmente en personas con enfermedades crónicas como diabetes y enfermedades cardiovasculares. (19,20)

Las fuentes infecciosas del SARS-CoV-2 son animales salvajes y humanos infectados. Se considera que los murciélagos son los huéspedes iniciales más probables de SARS-CoV-2, mientras que los pangolines son los huéspedes intermedios. El Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) analizó muestras de

animales del mercado de Huanan y otros mercados en Wuhan, China. El 94% de las muestras positivas para SARS-CoV-2 provenían del mercado de Huanan, en donde se encuentran animales salvajes para la compra, como los murciélagos. De igual manera, las similitudes en la secuencia del SARS-CoV-2 y los coronavirus β aislados de murciélagos son del 89.0 al 96.2%, lo cual indica que el SARS-CoV-2 se deriva de un predecesor endémico en murciélagos. (20)

El brote principal surgió en el invierno, mientras los murciélagos hibernan. Por lo tanto, es probable que existan uno o más huéspedes intermedios que enlacen los coronavirus de murciélago a los que se transmiten a los humanos. La Universidad Agrícola del Sur de China identificó que la cepa de coronavirus de pangolines presentó una similitud de secuencia del 99% con el SARS-CoV-2. La principal hipótesis actual es que el virus derivado de los murciélagos evolucionó para infectar a los pangolines y, tras una serie de mutaciones, se ha transmitido a los humanos. Con el cierre del mercado de Huanan y mercados de comercio de animales en diversas regiones de China, los animales salvajes ya no son la principal fuente de infección; hoy en día, este papel corresponde a los humanos. (20)

Entre las rutas de transmisión se han reconocido las gotas respiratorias, la transmisión por contacto de persona a persona, aerosoles, vía fecal-oral y urinaria, y a través de la conjuntiva. Las gotas respiratorias han sido la ruta predominante de la transmisión, similar a las observadas en otras enfermedades respiratorias virales. Además, se observó que SARS-CoV-2 persiste en el ambiente de los individuos infectados (superficies, manijas de las puertas, teléfonos, etc.); sin embargo, no se ha comprobado que pueda transmitirse a través del contacto con viriones. Cuando un individuo susceptible entra en contacto con fluidos corporales que contienen el virus, como esputo, saliva y heces, puede ser contagiado por la cavidad oral, nasal o membranas mucosas. Lo mismo ocurre si el individuo entra en contacto con objetos contaminados con fluidos corporales. (20)

La población en general es susceptible al contagio; sin embargo, según la Asociación China de Medicina Preventiva, los pacientes mayores de 50 años representan el 53.6% de los casos notificados y los niños menores de 10 años comprenden un 0.9%. Existe predominancia por el sexo masculino, ya que corresponde al 51.4% de los casos. La mediana de edad de las personas afectadas por complicaciones graves de la COVID-19 oscila entre los 49 y 56 años. Mientras tanto, los niños suelen ser asintomáticos o presentar síntomas leves. La tasa de mortalidad aumenta con la edad, observándose un aumento significativo en pacientes mayores de 80 años. Asimismo, la tasa de mortalidad aumenta en pacientes con comorbilidades, tales como diabetes, enfermedades cardíacas, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar crónica, cáncer, entre otras. (19,20)

A nivel mundial, se reportó un total de 556,457,239 casos y un total de muertes de 6,352,609, según la última actualización del Johns Hopkins Coronavirus Resource Center del 11 de julio del 2022. Para el 15 de julio de 2022, según el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, en Guatemala hubo un total de 74,671 casos activos estimados y 889,324 casos recuperados. El 52% de los casos activos corresponden al sexo femenino, mientras que el 48% restante, al sexo masculino. El grupo etario con mayor número de casos reportados fue el de las personas entre los 20 a 49 años. Asimismo, las estadísticas reflejan 18,813 personas fallecidas desde el inicio de la pandemia y una tasa de mortalidad de 111.6 por 100,000 habitantes, mientras que la letalidad se encuentra en el 1.9%. (4,21)

1.2 Virología

Los coronavirus son un grupo de virus envueltos de ARN monocatenario positivo con una cola de poli(A) de 5' y 3', además de un amplio tropismo, dándoles la habilidad de causar enfermedades devastadoras. Los tres coronavirus más destacados que han afectado a la población son el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV, los cuales causaron epidemias en el 2002 y 2012, respectivamente; además del SARS-CoV-2 que causa la pandemia actual de COVID-19, desde el 2019. (22)

La longitud del SARS-CoV-2 es menor a 30 kb, en el que se encuentran 14 marcos de lectura abierta (ORFs, por sus siglas en inglés) y codifican proteínas no estructurales (NSP, por sus siglas en inglés) que son útiles para diversos procesos de replicación y ensamblaje del virus. Además, poseen proteínas estructurales, las cuales incluyen: espiga (S), envoltura (E), membrana o matriz (M) y nucleocápside (N); estos son los componentes estructurales clave de las cepas patológicas. Aunque el SARS-CoV-2 codifica los cuatro elementos clave, se distingue de las demás cepas de coronavirus porque también expresa 8 proteínas accesorias (3a,3b,p6,7a,7b,8b,9b y ORF 14); no todas se encuentran entre SARS-CoV-1 y MERS-CoV. (22,23)

A medida que el SARS-CoV-2 ha evolucionado, se identificó una sustitución de la glicoproteína S; S(D614G) o SARS-CoV-2G614. Los virus que contienen ésta sustitución han predominado en la pandemia. SARS-CoV-2G614 causa cambios conformacionales en la proteína mejorando la unión a ACE2, lo cual aumenta la probabilidad de infección. Posteriormente, el SARS-CoV-2G614 fue reemplazado por la sustitución SARS-CoV-2D614, la cual se convirtió en la dominante globalmente. (24)

Entre las variantes del SARS-CoV-2 se encuentran:

- Alpha (linaje B.1.1.7): se detectó en septiembre del 2020 y se convirtió en el linaje dominante en el Reino Unido. Se identificó que se transmite más eficientemente de

persona a persona, pudiendo aumentar las hospitalizaciones y muertes por COVID-19. (25)

- Beta (linaje B.1.351). (26)
- Gamma (linaje P.1). (26)
- Delta (linaje B.1.617.2), asociada a mayor transmisibilidad que las anteriores, se identificó mayor enfermedad severa que el linaje alpha. (26)
- Omicron (B.1.1.529) es la variante más reciente, identificada por primera vez en noviembre de 2021; ha causado aumento en el número de casos reportados. (27)

La variante Omicron y sus tres linajes (BA.1, BA.2 y BA.3) condujeron a Sudáfrica a la cuarta ola de la COVID-19. Hoy en día se han identificado dos nuevos linajes (BA.4 y BA.5), los cuales produjeron la quinta ola de infecciones. Tegally et al., sugiere que estas últimas son mejores evadiendo las respuestas de anticuerpos neutralizantes. (27)

1.3 Etiopatogenia

Los coronavirus tienen el genoma más grande entre los virus de ARN de cadena positiva y poseen las moléculas de ARN replicantes más grandes conocidas. La replicación del SARS-CoV-2 inicia cuando la glicoproteína S, encontrada en la superficie del virus, se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la célula huésped. El receptor ACE2 se expresa en las células epiteliales de órganos como pulmones, riñones y vasos sanguíneos. Después de la unión, se produce una fusión entre las membranas del virus y la célula huésped. Posteriormente, una proteasa de la célula huésped se escinde y activa la proteína de espiga unida al receptor, lo cual permite que el virus ingrese a la célula del huésped a través de endocitosis. A continuación, el genoma viral entra en el citoplasma celular. Las colas de poli(A) de 5' y 3', contenidas en el ARN de SARS-CoV-2, permiten al ARN adherirse a los ribosomas de las células huésped para iniciar la traducción y replicación, a través de una polimerasa de ARN dependiente de ARN (RdRp, por sus siglas en inglés). La RdRp media la transcripción del ARNm subgenómico de sentido negativo al correspondiente ARNm subgenómico de sentido positivo. El ARN genómico positivo se convierte en los virus de la progenie. Estos ARNs son traducidos por los ribosomas del huésped en proteínas de membrana estructurales y proteínas accesorias, lo cual ocurre en el retículo endoplásmico. (17)

Como se expuso anteriormente, las proteínas estructurales son: espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N). El SARS-CoV-2 usa la proteína S para unirse a las moléculas de la superficie celular. Además, esta proteína también regula la captación viral. La proteína N se une al ARN genómico y la proteína M se integra a la membrana del retículo endoplásmico como la proteína de envoltura S. La proteína M, que contiene 3 dominios transmembrana putativos, requiere interacciones proteína-proteína para el ensamblaje de

virus. Posterior a su unión a la nucleocápside, los virus finales de la progenie son transportados a través de vesículas de Golgi hacia la membrana celular y liberadas al espacio extracelular a través de exocitosis. (17)

Se ha documentado la presencia de una “tormenta de citoquinas”, la cual es un mecanismo inflamatorio que junto con otros mecanismos, genera un deterioro clínico en las personas infectadas por SARS-CoV-2. Esta respuesta se caracteriza por niveles disminuidos de interferones tipo I y III, elevación de quimiocinas y una alta expresión de interleucina 6 (IL-6). Durante la replicación viral, los receptores de reconocimiento de patrón (PRR) de la célula huésped, detectan estructuras de ARN aberrantes. Estos receptores dan lugar a la activación de dos factores de transcripción: los factores reguladores de interferón (IRF) y el factor nuclear κ B (NF- κ B). La activación de estos factores reguladores estimula la secreción de quimiocinas. Las citocinas y las quimiocinas proinflamatorias, que se elevan durante la infección, incluyen el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina 1 β (IL-1 β), IL-6, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), proteína 10 inducida por interferón gamma (IP10), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) y las proteínas inflamatorias de macrófagos 1- α (MIP 1- α). Por lo tanto, la tormenta de citoquinas es una grave complicación, potencialmente mortal en pacientes afectados por COVID-19. (28,29)

1.4 Manifestaciones clínicas

1.4.1 Infecciones asintomáticas

Se sugiere que un tercio de las personas infectadas por SARS-CoV-2 nunca desarrollarán síntomas. A pesar de no encontrarse clínicamente enfermos, los pacientes pueden presentar anomalías objetivas. Por ejemplo, en un estudio de 24 pacientes con infección asintomática que fueron sometidos a una tomografía computarizada (TAC) de tórax, se reportó que el 50% mostró opacidades típicas en vidrio esmerilado o sombras en parches y otro 20.8% presentó una anomalía atípica en las imágenes. (30,31)

1.4.2 Espectro de la infección sintomática

El espectro de la infección sintomática varía de leve a crítica, siendo la mayoría de las infecciones, leves. El Centro Chino para el Control y la Prevención de enfermedades determinó lo siguiente:

- Enfermedad leve: paciente sin neumonía o con neumonía leve (81%).
- Enfermedad severa: paciente con disnea, taquipnea (mayor o igual a 30 respiraciones por minuto), hipoxia (saturación de oxígeno menor o igual a 93%) o > 50% de afectación pulmonar en imágenes dentro de 24 a 48 horas (14%).

- Enfermedad crítica: paciente con insuficiencia respiratoria, shock séptico o disfunción multiorgánica (5%). (32)

Dentro de la presentación inicial en pacientes con COVID-19 sintomático, es común encontrar síntomas como tos, fiebre, mialgias, cefalea, disnea, odinofagia, diarrea, náuseas/vómitos, anosmia o anomalías en el olfato, ageusia o anomalías en el gusto, rinorrea, congestión nasal y fatiga. Es posible observar síntomas menos comunes, tales como delirio, reducción de la movilidad, astenia y cambios en la glucemia. Asimismo, se han reportado síntomas oculares, como enrojecimiento, epífora ocular, xeroftalmia, sensación de cuerpo extraño, secreciones, prurito y ocular ocular. Se han reportado síndromes geriátricos, los cuales incluyen caídas, delirio hipo e hiperactivo y alteración del estado de conciencia. (33,34)

En marzo de 2020, Recalcati analizó a 18 pacientes hospitalizados por COVID-19 que desarrollaron rash eritematoso, urticaria generalizada y vesículas similares a varicela. Se especuló que las manifestaciones cutáneas son similares a la afectación dermatológica que se produce durante las infecciones virales. (35)

El COVID-19 también produce manifestaciones dermatológicas, tales como las descritas por Galván Casas et al.:

1. Eritema-edema en áreas acrales con vesículas o pústulas (pseudo-sabañones), pueden presentar áreas purpúricas afectando manos y pies, por lo general las lesiones son asimétricas. Se han reportado en el 19% de los casos. (36)
2. Erupciones vesiculares (9%). Consisten en pequeñas vesículas monomórficas, de contenido hemorrágico en algunos casos, las cuales se encuentran en el tronco. También pueden afectar las extremidades. (36)
3. Urticaria (19%). Los habones se distribuyen en el tronco y algunos en las palmas. (36)
4. Lesiones maculopapulares (47%). Algunos casos mostraron distribución perifolicular y diversos grados de descamación. Ciertas lesiones fueron similares a la pitiriasis rosácea. Unos pocos casos mostraron pápulas infiltradas en las extremidades.(36)
5. Livedo o necrosis (6%). Estos pacientes mostraron diferentes grados de lesiones que sugieren enfermedad vascular oclusiva, incluyendo áreas de isquemia troncal y acral. (36)

1.5 Complicaciones

La infección sintomática varía de leve a crítica. Algunos pacientes que inician con síntomas no severos pueden progresar a enfermedad crítica en cuestión de una semana. (37)

Se ha descrito una variedad de complicaciones severas (Tabla 1).

Tabla 1. Complicaciones severas del COVID-19

Complicación	Descripción
Insuficiencia respiratoria	El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es la mayor complicación de pacientes críticos, el cual se manifiesta poco después del desarrollo de disnea.
Complicaciones cardíacas	Arritmias, lesión miocárdica, insuficiencia cardíaca y shock.
Complicaciones tromboembólicas	Tromboembolia venosa, en la cual se incluye la trombosis venosa profunda extensa y embolia pulmonar. Tromboembolia arterial, incluido el evento cerebrovascular agudo e isquemia de las extremidades.
Complicaciones neurológicas	Encefalopatía, eventos cerebrovasculares, trastornos del movimiento, déficits motores y sensoriales, ataxia y convulsiones.
Complicaciones inflamatorias	Evidencia de una respuesta inflamatoria exuberante, con fiebre persistente, marcadores inflamatorios elevados (dímero D, ferritina) y citocinas proinflamatorias elevadas. Otras complicaciones inflamatorias y manifestaciones mediadas por autoanticuerpos: síndrome de Guillain-Barré, síndromes inflamatorios multisistémicos similares al síndrome de Kawasaki y síndrome de shock tóxico.
Infecciones secundarias	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> fueron los patógenos coinfectantes más comunes. <i>Acinetobacter spp</i> fueron los patógenos súperinfectivos más comunes. Infecciones fúngicas como aspergilosis invasiva y mucormicosis fueron descritas.

Fuente: McIntosh K. COVID-19: clinical features [en línea]. Waltham, MA: Uptodate; 2022 [citado 17 Jul 2022]; [aprox. 24 pant.]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=covid-19%20complications§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H4079606749&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1#H4079606749 (37)

1.6 Diagnóstico

Los signos y síntomas se utilizan en el diagnóstico inicial cuando se sospecha la enfermedad y para identificar a las personas con neumonía por COVID-19. Sin embargo, la ausencia y presencia de síntomas no son tan exactas como para descartar o diagnosticar la

enfermedad. La combinación de la presencia de síntomas con información como el historial de contactos y viajes, o la tasa local de detección reciente de casos, podría resultar útil. (38)

Por lo general, el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 se realiza mediante pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT) o por la detección de la proteína viral utilizando un test de antígeno. La reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) es el tipo más común de NAAT. Los ensayos de RT-PCR amplifican y detectan diferentes regiones del genoma del virus. Otros se dirigen a dos o más genes (genes N, E y S) o al gen de la RdRp. Las NAAT son pruebas muy específicas y altamente sensibles, ya que son capaces de detectar niveles bajos de ARN viral. Sin embargo, la sensibilidad puede variar según el tipo de muestra, ya que las muestras obtenidas del tracto respiratorio superior (muestras nasofaríngeas, nasales y de saliva) tienen una alta sensibilidad, ocurriendo lo contrario en casos en donde las muestras son obtenidas de la orofaringe. Los resultados falsos positivos son raros, pero han sido reportados. Las tasas de falsos negativos han oscilado entre menos del 5% y el 40%; sin embargo, estas estimaciones son limitadas debido a que no existen estándares de referencias exactos para realizar la comparación. Por otro lado, según Kucirka et al., si se realiza la toma de la muestra el día del inicio de los síntomas, la probabilidad de un resultado falso negativo es del 38%. Esto disminuyó al 20% el tercer día de síntomas. (39,40)

Como alternativa a las pruebas de NAAT en personas con síntomas, se encuentran las pruebas que detectan el antígeno SARS-CoV-2. Estas son útiles cuando se necesitan tomar decisiones con respecto al manejo del paciente, o en casos en los que la RT-PCR no está disponible. Se utilizan muestras del tracto respiratorio superior o saliva, en las cuales detectan proteínas virales, como las nucleoproteínas. Asimismo, ofrecen una forma más rápida y menos costosa de detectar la infección activa por SARS-CoV-2. (41,42)

Por último, las pruebas serológicas detectan anticuerpos contra SARS-CoV-2 en sangre, permitiendo identificar a los pacientes con infección previa por el virus. Debido a que éstas son menos reactivas en los primeros días o semanas de la infección, tienen poca utilidad para el diagnóstico de enfermedad aguda. La precisión de la prueba aumenta cuando se realiza de tres a cuatro semanas después del inicio de los síntomas. Se recomienda utilizar anticuerpos IgG o anticuerpos totales debido a su mayor precisión. (39)

1.7 Tratamiento

En ausencia de tratamiento específico del patógeno, se propone que el abordaje terapéutico inicial sea de soporte, vigilancia y tratamiento de complicaciones. Éste depende de la severidad de los síntomas que el paciente presente (Tabla 2).

Tabla 2. Tratamiento COVID-19

Severidad de los síntomas	Tratamiento
Síndrome respiratorio leve sin factores de riesgo de mala progresión	<p>Tratamiento ambulatorio (antipirético, antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES)).</p> <p>Plan educacional y medidas de aislamiento domiciliario.</p> <p>Oximetría diaria.</p> <p>Reconocimiento temprano de mala progresión con pruebas de esfuerzo o marcadores plasmáticos.</p> <p>Valorar radiografía de tórax y tomografía computarizada axial de tórax (TAC).</p>
Síndrome respiratorio leve/moderado con factores de riesgo de mala progresión	<p>Tratamiento sintomático (antipirético, antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES)).</p> <p>Si el paciente tiene menos de 8 días de síntomas + síndrome respiratorio leve/moderado + al menos un factor de mala progresión (>60 años, presencia de comorbilidades):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Remdesivir 200 mg en infusión intravenosa de 1 hora el primer día y 100mg en los días 2 y 3. ● Budesonida inhalada 800 mcg cada 12 horas. ● Fluvoxamina 100 mg cada 12 horas por 10 días.
Neumonía moderada a grave	<p>Se debe contar con evidencia radiológica de neumonía, inestabilidad hemodinámica, riesgo de mortalidad, al menos un marcador de laboratorio de riesgo de SDRA, saturación de oxígeno <90%, frecuencia respiratoria > 30 por minuto, SDRA confirmado por criterios clínicos/laboratorio y/o radiológicos.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Si existe necesidad de oxígeno, administrar dexametasona 6 mg por vía intravenosa cada 24 horas por un máximo de 10 días. Como segunda opción se puede utilizar metilprednisolona 40 mg intravenoso cada 12 horas por 3 días, seguido de 20 mg cada 12 horas por 3 días. ● Remdesivir 200 mg intravenoso de carga y 100 mg intravenosos cada 24 horas por 5 días. ● Tromboprofilaxis o anticoagulación (según criterios en el último recuadro) así como tocilizumab 600 mg intravenosos si se cumplen criterios para síndrome de hiper inflamación (HS score >169) o IL-6 >40 pg/mL sin datos de coinfección. ● Casirivimab/imdevimab 4g/4g infusión intravenosa única en pacientes hospitalizados y seronegativos.

Severidad de los síntomas	Tratamiento
	<ul style="list-style-type: none"> • Protocolo de pronación con paciente despierto, mínimo 3 horas, 3 veces al día.
Tromboprofilaxis y anticoagulación	<p>Indicada para todos los pacientes que tengan criterios de ingreso hospitalario. Se prefiere a utilizar heparinas de bajo peso molecular (HBPM), a menos que haya alguna contraindicación.</p> <p>Si el paciente presenta Dímero D mayor a 1500 ng/mL y fibrinógeno mayor a 800 mg/mL, iniciar HBPM a dosis de anticoagulación.</p> <p>Considerar el uso de angiogramografía pulmonar, ecocardiograma y doppler venoso de miembros inferiores en sospecha de tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda.</p>

Fuente: Guatemala. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Guía de diagnóstico y manejo de pacientes sospechosos y confirmados de COVID-19. Guatemala: IGSS; 2022. (43)

1.8 Prevención

En la actualidad existen diversas estrategias preventivas para reducir las tasas de contagio por SARS-CoV-2. La OMS dictó recomendaciones estándar para la población, las cuales incluyen: lavado de manos regularmente después de tener contacto con personas infectadas, cubrirse la boca y nariz al toser y estornudar, distanciamiento social, evitar el contacto cercano con cualquier persona que presente sintomatología respiratoria, evitar viajar fuera del país y utilizar mascarillas FFP2 y FFP3, las cuales filtran el 92% y 98% de las partículas del aire respectivamente, al tener contacto con personas en espacios cerrados. (18)

Las personas que han tenido contacto con casos probables y/o confirmados de COVID-19 deben ser monitorizados durante 14 días desde el último contacto que tuvieron con ellos sin protección y deben evitar trasladarse fuera de su lugar de residencia con el fin de evitar una posible propagación. (18)

Por otro lado, las vacunas parecen ser herramientas seguras y efectivas para prevenir la infección severa y complicaciones por SARS-CoV-2, así como la hospitalización y la muerte. A pesar que aún existen dudas sobre las dosis de refuerzo, la duración de la inmunidad y la vacunación heteróloga, los beneficios de la vacunación sobrepasan los riesgos. (44)

1.8.1 Vacunas contra COVID-19

Las vacunas son herramientas costo-efectivas esenciales para el control de la pandemia de la COVID-19. La vacunación previene la enfermedad severa y está asociada a la reducción de la mortalidad. (44)

En la actualidad, ocho vacunas han sido aprobadas por la OMS a nivel mundial. (2)

Estas son:

- BNT162b2 o Pfizer/BioNTech (ácido ribonucleico mensajero o mRNA),
- mRNA-1273 o Moderna (mRNA),
- AZD1222 o AstraZeneca (vector viral, adenovirus),
- Ad26.COV2.S, Janssen o Johnson & Johnson (vector viral, adenovirus),
- Sinovac o CoronaVac (virus inactivado),
- Sinopharm o BBIBP-CorV (virus inactivado),
- BBV152 o Covaxin (virus inactivado)
- y NVX-CoV2372 o Novavax (proteína). (3)

Para julio de 2022, continúan en desarrollo clínico 169 vacunas y en desarrollo subclínico, 198. Globalmente se habían aplicado 11 mil millones de dosis de las distintas vacunas, y existía un 62.1% de personas completamente vacunadas hasta el 11 de julio de 2022. (4,45)

En Guatemala se administraron únicamente las vacunas: AstraZeneca, Moderna, Pfizer y Sputnik V, habiendo un total de 8,336,006 personas vacunadas con la primera dosis, 6,391,604 con la segunda dosis, 3,206,768 con la dosis de refuerzo y 253,197 con la segunda dosis de refuerzo. Para el 15 de julio de 2022, se administró un total de 18,187,575 dosis. En cuanto a la primera dosis, al 42.4% de la población se le administró la vacuna Moderna, al 24.41% AstraZeneca, al 18.87% Sputnik y al 14.32% restante, Pfizer. Sin embargo, en cuanto a la segunda dosis de refuerzo, únicamente se administró Pfizer al 74.71% de los vacunados y AstraZeneca al 25.27% restante. (21)

Una de las vacunas contra la COVID-19 administrada en el mundo es la Sputnik V (adenovirus), desarrollada en Rusia. Esta ha sido administrada en 37 países; mientras que AstraZeneca, Pfizer/BioNTech y Moderna han sido aplicadas en 185, 164 y 107 países, respectivamente. Sin embargo, es de importancia mencionar que esta no ha sido aprobada para uso de emergencia por la OMS ni la EMA. En junio de 2022, Zimmer et al. mencionó que Sputnik V no ha sido producida durante meses. Webster P. en *Nature Medicine* (2022) menciona que el uso de la vacuna en diversos países del mundo se ha visto comprometido por las sanciones comerciales de Estados Unidos y Europa hacia Rusia, debido a la invasión a Ucrania el 24 de febrero de 2022, lo cual dejó a muchas personas en Argentina y otros países con el esquema de vacunación incompleto, al no haber disponible Sputnik V para la segunda dosis. Afortunadamente un estudio realizado en Argentina y publicado en *Lancet*, comprobó la seguridad y eficacia de la combinación heteróloga: una primera dosis de Sputnik con una segunda dosis de otra vacuna disponible. En un artículo publicado en *The New York*

Times, Hassan (2022) escribe que, debido a las dificultades creadas por la invasión rusa a Ucrania, la OMS fue forzada a retrasar el proceso de evaluación de la vacuna. (3,15,46,47)

En marzo de 2022, en Guatemala se realizó un análisis jurídico para suspender el contrato de compra a Rusia de la vacuna Sputnik V, pues en ese momento no era posible trasladarlas al país por problemas en el traslado del biológico. (48)

Por lo anteriormente descrito, en la presente monografía únicamente se incluirán las vacunas Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca, ya que son las más aplicadas a nivel mundial y nacional. A pesar de haber sido administrada en Guatemala, se excluirá la vacuna Sputnik V y sus posibles reacciones cutáneas, debido a su falta de aprobación por la OMS y la EMA, el subregistro de reacciones cutáneas posteriores a la vacunación y su administración en menos países, comparado a las tres anteriores. (3,15,20)

1.8.1.1 BNT162b2 o Pfizer/BioNTech

El 23 de agosto de 2021, la FDA anunció la primera autorización de una serie primaria de dos dosis de la vacuna Pfizer/BioNTech en personas de 12 años o más. Además, se autorizó la tercera dosis para uso de emergencia en mayores de 12 años con ciertos tipos de inmunocompromiso. Pfizer/BioNTech es una vacuna mRNA, la cual se presenta en una nanopartícula de lípidos para expresar la proteína espiga de longitud completa. (49-50)

Las dosis varían según la edad; por ejemplo, en niños de 6 meses a 4 años, se administran 3 dosis de 0.3 mcg en la semana 0, tercera y octava; aún no están autorizadas las dosis de refuerzo. En niños de 5 a 11 años se administran 2 dosis de 10 mcg en un intervalo de 3 semanas, únicamente está autorizado un refuerzo de 10 mcg 5 meses después de la segunda dosis. Por último, en personas de 12 años en adelante, se recomiendan 2 dosis de 30 mcg separadas cada una por 3 semanas, el intervalo puede extenderse hasta 8 semanas en personas sanas menores de 65 años. De igual manera, se sugiere la primera dosis de refuerzo 2 meses después de la última dosis administrada. (50)

Un estudio realizado por López Bernal et al. determinó que una única dosis es efectiva en un 60-70% para prevenir la enfermedad por COVID-19. De igual manera, dos dosis son efectivas en un 85-90%. Las personas vacunadas con ambas dosis tienen 44% menos probabilidad de ser ingresados a un centro hospitalario y 51% menos riesgo de muerte. (51)

Se han descrito efectos adversos locales y sistémicos, los cuales son relativamente comunes después de la segunda dosis. Muchos de estos son de severidad leve o moderada y se presentan los primeros dos días después de la vacunación. Se han reportado reacciones en el sitio de inyección, tales como dolor, enrojecimiento, edema y prurito, los cuales ocurren en aproximadamente el 65% de los casos; fatiga, cefalea y mialgias en el 40-50%; y fiebre,

escalofríos y dolor articular en el 20%. Por lo general, ocurren en adolescentes entre 12 a 15 años y con menor frecuencia en personas de 65 años o más. En niños pequeños, la irritabilidad, llanto, somnolencia y pérdida del apetito fueron comunes. Otros efectos adversos menos reportados son: taquicardia, dolor articular, disnea, escalofríos y somnolencia. Los efectos adversos raros incluyen parálisis de Bell e inflamación y sensibilidad de los ganglios linfáticos. Asimismo, se han reportado efectos adversos serios, los cuales incluyen miocarditis y pericarditis, principalmente en adolescentes y adultos jóvenes. En diciembre de 2020, después de la administración de 1,893,360 de primeras dosis de Pfizer/BioNTech, la CDC reportó 21 casos de anafilaxis, lo cual corresponde a 11.1 casos por millón de vacunas administradas. No se reportaron muertes secundarias a la anafilaxia. Sosa Hernández et al., reportó un caso de un paciente masculino de 23 años que desarrolló Síndrome de Guillain Barré 24 horas después de la vacunación con la segunda dosis de Pfizer/BioNTech. (50,52-54)

1.8.1.2 mRNA-1273 o Moderna

El 31 de enero de 2022, la segunda aprobación de una vacuna contra COVID-19, en personas de 18 años o más, fue anunciada por la FDA. Esta vacuna es conocida como Moderna. Al igual que Pfizer/BioNTech, esta es una vacuna mRNA, la cual se presenta en una nanopartícula de lípidos para expresar la proteína espiga de longitud completa. Se autorizó para uso de emergencia un esquema de dos dosis para personas de 6 meses o más; una tercera dosis para personas de 6 meses y mayores con inmunosupresión; una primera dosis de refuerzo en sujetos de 18 años o más tras 5 meses de haber completado el esquema principal o en quienes hayan completado el esquema principal con otra vacuna autorizada o aprobada. Asimismo, está aprobada para uso de emergencia una segunda dosis de refuerzo en mayores de 50 años, después de 4 meses de haber recibido la primera dosis de refuerzo. (50,55)

Como en el caso de la vacuna Pfizer/BioNTech, las dosis y el intervalo de administración de Moderna varían según el grupo etario. Por ejemplo, en niños de 6 meses a 5 años se administran 2 dosis de 25 mcg cada una. De igual manera, en niños de 6 a 11 años, se administran 2 dosis de 50 mcg cada una; en la población de 12 a 17 años, se administran 2 dosis de 100 mcg. Para los grupos etarios anteriores, el intervalo de administración es de 4 semanas entre cada dosis y los refuerzos aún no están autorizados. En mayores de 18 años se administran 2 dosis de 100 mcg a intervalos de 4 semanas; en estos casos están autorizados 2 refuerzos de 50 mcg, administrándose dos meses después de la vacunación primaria. (50)

Se ha demostrado que Moderna reduce sustancialmente el riesgo de COVID-19 sintomático y severo en los primeros meses después de la vacunación. La eficacia, después

de la administración de las primeras dos dosis, es del 94.1% en adultos mayores de 18 años y del 86.4% en adultos mayores de 65 años. De igual manera, después de 5.2 meses, la vacuna tiene el 93.2% de eficacia contra infecciones sintomáticas y 98.2% para enfermedad severa. (50)

Se han reportado efectos adversos locales y sistémicos particularmente después de la segunda dosis. Efectos como dolor, enrojecimiento y edema en el sitio de inyección, fiebre, fatiga, cefalea, mialgias, náuseas, vómitos, picazón, escalofríos y dolor articular. Rara vez puede causar shock anafiláctico. Se reportaron casos de edema facial y parálisis de Bell. (56)

1.8.1.3 AZD1222 (ChAdOx1) o AstraZeneca

La vacuna AstraZeneca fue aprobada para uso de emergencia en personas de 18 años o más por la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Utiliza un vector viral de chimpancé de replicación deficiente basado en una versión delimitada de un virus del resfriado común (adenovirus) que causa infecciones en los chimpancés y contiene el material genético de la proteína de espiga del virus SARS-CoV-2. Después de la vacunación, se produce la proteína de espiga de superficie, lo que prepara al sistema inmunitario para atacar el virus, si luego infecta el cuerpo. (57)

Se recomiendan 2 dosis de 0.5 ml cada una, administradas por vía intramuscular, con un intervalo entre 4 y 12 semanas. Asimismo, la OMS recomienda una dosis de refuerzo para adultos mayores, trabajadores de la salud y personas con comorbilidades; esta debe ser administrada de 4 a 6 meses después de completar las dos primeras dosis. Por lo tanto, si han transcurrido más de 6 meses desde la finalización de la última dosis, se debe administrar una dosis de refuerzo lo antes posible. (58)

AstraZeneca presentó una eficacia para evitar hospitalizaciones del 71%, después de la primera dosis y del 92%, tras la segunda dosis, en el caso de la variante Delta (B.1.617.2). En ensayos clínicos controlados con placebo, se determinó que la eficacia de la vacuna para prevenir COVID-19 sintomático, tras la administración de las 2 dosis primarias, es del 70 al 76% a los 14 días o después de la segunda dosis. (50,58)

La mayoría de las reacciones adversas en los ensayos clínicos consistieron en fatiga, cefalea y fiebre. La vacuna también se ha asociado a eventos trombóticos asociados a trombocitopenia. Vegezzi et al., reportó un caso de síndrome neurológico de inicio agudo en una paciente femenina de 44 años, quien recibió la primera dosis de AstraZeneca. Al inicio, la paciente presentó fatiga, mialgia, fiebre y cefalea. Sin embargo, al cuarto día después de la vacunación, inició parestesia ascendente plantar bilateral asociada a disminución de la sensibilidad en la región lumbar y durante la micción. Según las características clínicas y estudios radiológicos que se realizaron, se diagnosticó mielopatía inflamatoria. (59,60)

De igual manera, el 10 de septiembre de 2021, se agregó por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) una alerta de riesgo de Síndrome de Guillain Barré, colocado en la ficha técnica de la vacuna como un efecto adverso muy raro. (61)

CAPÍTULO 2. REACCIONES CUTÁNEAS INDUCIDAS POR LA VACUNACIÓN CON PFIZER/BIONTECH, MODERNA Y ASTRAZENECA CONTRA COVID-19.

SUMARIO

- **Reacciones locales en el sitio de inyección**
- **Urticaria**
- **Eritema multiforme**
- **Reacciones locales tardías**
- **Reacciones adversas raramente reportadas**

La capacidad para combatir la propagación del virus ha mejorado tras las autorizaciones de emergencia de diversas vacunas contra el SARS-CoV-2. Sin embargo, de importancia para los dermatólogos son los crecientes informes de reacciones cutáneas asociadas con estas vacunas. El sitio oficial de Sputnik V reporta que el 94% de los efectos adversos fueron leves, dentro de los cuales se incluyen las reacciones locales en el sitio de inyección. Debido a que las reacciones cutáneas producidas por esta vacuna no están estudiadas en su totalidad, no serán incluidas en este apartado. A continuación, se describirán las reacciones cutáneas más comúnmente inducidas por la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca las cuales son las reacciones locales en el sitio de inyección, urticaria, eritema multiforme y reacciones locales tardías. De igual manera, se describirán algunas reacciones cutáneas adversas raramente reportadas. (5,6,16)

2.1 Reacciones locales en el sitio de inyección

Las reacciones locales posterior a la vacunación incluyen dolor (88%), inflamación (15%), eritema (20%), prurito (35%) e induración (25%). Son más comunes en la población joven y su incidencia, después de la aplicación de las vacunas mRNA (Pfizer/BioNTech y Moderna), varía desde 5.5% hasta 23.7%. Además, existen algunos reportes de erupciones difusas o localizadas que iniciaron con eritema en el sitio de inyección. A pesar de la dificultad para distinguir estas reacciones con las reacciones tardías, los informes coinciden en que son inofensivas, transitorias y se resuelven en 2 a 5 días. Por lo tanto, la mayoría de las reacciones locales en el sitio de inyección suelen presentar sintomatología leve y transitoria, por lo que existe la posibilidad de poseer subregistro de las mismas. (6, 62)

Según los estudios mencionados por Gronbeck et al., uno de ellos menciona a 3 pacientes con prurito localizado, eritema y urticaria en el sitio de inyección posterior a la vacunación con Pfizer/BioNTech. Asimismo, menciona otro estudio donde se identificaron 58 pacientes con erupciones localizadas posterior a la vacunación con Moderna. (6)

Además, en una serie de casos realizada por Larson et al., se reportó un caso femenino de 71 años que desarrolló múltiples placas eritematosas induradas posterior a la vacunación con Moderna, y un caso masculino de 95 años que presentó una placa pruriginosa hiperpigmentada y liquenificada tras vacunarse con Pfizer/BioNTech. (63)

2.2 Urticaria

La urticaria es un síndrome reaccional de la piel y mucosas caracterizado por ronchas o placas eritematosas y puede estar acompañada de angioedema. Puede ser circunscrita, diseminada o generalizada y las lesiones elementales son ronchas o habones (elevaciones mal definidas, con placas eritematosas usualmente con palidez central, de tamaño, forma y número variables con aspecto de piel de naranja). (64,65)

La morfología puede variar; típicamente se desarrollan de minutos a horas, resolviendo en 24 horas sin dejar cicatriz o mancha. Se puede clasificar como aguda o grave, ocurriendo la primera en un periodo menor a 6 semanas y la segunda, mayor a 6 semanas. (65)

La urticaria puede aparecer en cualquier región corporal y tienden a migrar a todo el cuerpo, sin dejar equimosis ni cicatrices. Puede surgir en cualquier etapa de la vida, siendo las mujeres las más afectadas, con un predominio en quienes cuentan con antecedentes de atopia. (66)

La CDC clasifica las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad inmediata como urticaria, angioedema, estrés respiratorio o anafilaxia, las cuales suelen ocurrir dentro de las 4 horas posteriores a la vacunación. Gronbeck et al., reportó un estudio donde se informó eritema, urticaria aguda generalizada y angioedema mucocutáneo en 0.1% de 5,574 trabajadores de salud que fueron vacunados con Pfizer/BioNTech. Asimismo, se identificó urticaria localizada, eritema y prurito en 0.1% de 3,170 trabajadores de salud. (6)

De igual manera, un estudio publicado por McMahon et al., en enero de 2022, reportó 803 reacciones cutáneas posterior a la vacunación contra COVID-19. En 58 pacientes se realizaron biopsias, de las cuales 2 de estas reportaron urticaria. De los 2 pacientes, uno recibió la vacuna Pfizer/BioNTech y otro, Moderna. (14)

La revista *Dermatologic Clinics* publicó un metaanálisis que reportó un total de 30 casos de urticaria posterior a la vacunación con Pfizer/BioNTech y 25 casos tras la administración de Moderna. (5)

Por otro lado, Ayatollahi et al., describió las reacciones cutáneas según la dosis que los pacientes recibieron. De 267 personas vacunadas con la primera dosis de Moderna, 13 desarrollaron urticaria, mientras que de 102 personas a quienes se les administró la segunda dosis, 5 presentaron esta reacción. En el caso de Pfizer/BioNTech, de 34 personas vacunadas

con la primera dosis, se reportaron 9 casos de urticaria y de 40 personas vacunadas con la segunda dosis, se reportaron 7 con esta reacción. El mismo autor menciona otro estudio donde se reportaron 2 casos de 22 personas a las que se les administró la primera dosis. (67)

Según una revisión sistemática y metaanálisis realizada por Qaderi et al., el rash urticarial fue una de las reacciones cutáneas más comunes posterior a la vacunación contra COVID-19, presentándose en un 17% de los pacientes, junto con eritema, prurito, erupciones morbiliformes y pitiriasis rosada en un 39%, 28%, 6.5% y 3%, respectivamente. (68)

2.3 Eritema multiforme

Es una reacción de hipersensibilidad que se presenta como dermatosis diseminada, aguda, mucocutánea y autolimitada. El inicio es súbito e incluye síntomas como fiebre, odinofagia, tos y malestar general. Las lesiones cutáneas son simétricas, acrales y centrípetas principalmente en cara, tronco, codos, rodillas, palmas, plantas y dorso de las manos. Caracterizadas por eritema, pápulas, vesículas, ampollas y placas que resuelven en 2 a 4 semanas, con posible recurrencia. Estas se agrupan en placas de diferente tamaño y forma. (64)

La lesión clásica o patognomónica es la lesión en diana, en la cual predominan las vesículas. Esta lesión recibe el nombre de "herpes iris de Bateman". Inicia como una mancha eritematosa circular, que evoluciona rápidamente a pápula, luego en ampolla y finalmente se convierte en una zona de necrosis. (64)

Un estudio realizado por Burlando et al., en el *Dermatology Primary Care* evaluó a 200 pacientes debido a lesiones cutáneas posteriores a la vacunación contra COVID-19. Entre ellos, 1 caso posterior a la segunda dosis de Moderna desarrolló eritema multiforme ampollar que requirió hospitalización. De igual manera, en el estudio realizado por Ayatollahi et al., se reportaron 3 casos de eritema multiforme posterior a la primera dosis de Moderna, y la exacerbación de un paciente con eritema multiforme preexistente tras la primera y segunda dosis de Pfizer/BioNTech. (67,69)

Por otro lado, un estudio realizado por la Escuela de Medicina de Connecticut reportó 2 casos de eritema multiforme, ambos posterior a la vacunación con Pfizer/BioNTech. El primer caso se identificó en una paciente femenina de 74 años, mientras que el segundo fue observado en una paciente de 58 años del mismo sexo. (6)

Además, McMahon et al., reportó eritema multiforme en un paciente de 42 años posterior a la vacunación con Moderna. Así como 4 pacientes que presentaron eritema multiforme en el estudio realizado por Sun et al., donde se comprobó que 3 fueron causados por la vacunación con Moderna. (5,14)

Según una revisión sistemática realizada por Kroumpouzou et al., 3 de 5 casos femeninos de eritema multiforme fueron asociados a la aplicación de la vacuna Moderna. (70)

2.4 Reacciones locales tardías.

Definida como la aparición de un parche eritematoso y edematoso en el lugar de la inyección al menos 4 días o más después de la administración de la vacuna. (5)

Gronbeck et al., mencionó un estudio realizado con 414 pacientes que recibieron las vacunas de Pfizer/BioNTech y Moderna, donde se demostró que las reacciones locales tardías ocuparon un 49.2% de los casos. En este mismo estudio se reportaron 91 casos en pacientes femeninas y 12 en masculinos, en un rango de edad de 20-64 años, posterior a la vacunación con Pfizer/BioNTech. Asimismo, 16 pacientes en un rango de edad entre los 25 y los 89 años, presentaron reacciones locales tardías posterior a la administración de Moderna. Gronbeck et al., menciona un estudio publicado por Blumenthal et al., en donde se reportan 10 pacientes femeninas y 2 masculinos entre los 31 y 61 años que desarrollaron estas lesiones tras haber recibido la vacuna Moderna. (6)

Larson et al., reportó 12 pacientes con reacciones locales tardías basado en datos clínicos e histopatológicos. El 50% de los casos correspondieron al sexo femenino y el otro 50% al sexo masculino. Los pacientes se encontraban en un rango de 29-95 años con una mediana de 73.5 años. 5 pacientes recibieron la vacuna Pfizer/BioNTech y 7 recibieron Moderna. (63)

En el estudio realizado por McMahon et al., se describieron un total de 301 casos registrados, de los cuales a 2 de ellos se les realizó biopsia. Estos últimos tenían edades de 27 y 35 años. La reacción cutánea se presentó posterior a la vacunación con Moderna. (14)

Por otro lado, Sun et al., reportó que después de 8 días tras la vacunación con Moderna, en las pruebas de fase III, se presentó eritema, induración y sensibilidad. Después de la primera dosis, 244 participantes desarrollaron reacciones leves y tardías que se resolvieron después de 4-5 días. Tras la segunda dosis, 68 participantes desarrollaron reacciones locales tardías. (5)

En la publicación de Ayatollahi et al., se reportaron 175 casos de 267 pacientes que recibieron la primera dosis de Moderna y 31 casos de 102 pacientes con la segunda dosis. Además, en cuanto a la vacunación con Pfizer/BioNTech se reportaron 5 casos de 54 pacientes con la primera dosis y 7 casos de 40 pacientes con la segunda. Menciona también otro estudio con Pfizer/BioNTech donde se identificaron 49 casos con la primera dosis y 54 casos con la segunda dosis de 103 pacientes. (67)

A las reacciones locales tardías más comunes se les nombró como “brazo COVID”. Este se caracteriza por parches eritematosos y edematosos en el lugar de inyección que inician en los siguientes 4 días o más después de la vacunación, principalmente por vacunas mRNA como Pfizer/BioNTech y Moderna. (68)

2.5 Reacciones cutáneas adversas raramente reportadas

2.5.1 Alopecia areata.

La alopecia areata es una tricopatía que provoca la caída del pelo, no cicatrizal, que se caracteriza por pérdida sectorial y repentina de cabello que deja áreas alopécicas lisas. Puede llevar a una alopecia múltiple, total o universal. Su origen es desconocido, aunque se piensa que es una enfermedad autoinmunitaria que provoca la destrucción de folículos pilosos sanos. Por lo general, ocurre en la piel cabelluda; sin embargo, puede aparecer en cejas, barba o en cualquier sitio que contenga folículos pilosos. En ocasiones afecta las uñas. Dicha patología casi siempre es reversible. (64)

En junio de 2021, el *Journal of Cosmetic Dermatology* publicó el caso de una paciente femenina de 32 años que acudió a consulta por pérdida de cabello en parches que aparecieron repentinamente. La paciente refirió haberse vacunado con AstraZeneca pocos días antes de la aparición de la lesión. Posteriormente, el mismo año, fue reportado por la Korean Vaccine Society un paciente de 31 años que consultó por pérdida de cabello localizado, 3 semanas después de la administración de la segunda dosis de Pfizer/BioNTech. Por último, en febrero de 2022, fue publicada una serie de casos por JAAD, la cual reportó 9 pacientes con alopecia areata secundaria a la vacunación contra COVID-19. De los 9 casos, 3 estuvieron relacionados con la administración de Moderna, mientras que los 6 restantes se reportaron tras la administración de Pfizer/BioNTech. (71-73)

2.5.2 Reactivación de herpes zóster

El herpes zóster es una enfermedad infecciosa, aguda y autolimitada que se produce por reactivación del virus latente de la varicela-zóster, que corresponde al virus del herpes humano tipo 3. Se caracteriza por la aparición repentina de una afección de piel y nervios periféricos que sigue una trayectoria en la zona de distribución del nervio (dermatoma). Se caracteriza por la presencia de hiperestesia y dolor, con aparición posterior de vesículas agrupadas sobre una base eritematosa. Las lesiones desaparecen solas y suelen dejar una neuritis postherpética. En pacientes con alteraciones inmunitarias, las lesiones pueden ser recurrentes. (64)

Vallianou et al., reportó un caso de un paciente masculino de 53 años que se presentó al hospital tras la aparición de un rash eritematoso y doloroso en la espalda. Esta lesión

apareció 11 días después de recibir la primera dosis de Pfizer/BioNTech. El paciente no refirió antecedente de varicela zóster. Sin embargo, recibió la vacuna viva atenuada contra el herpes zóster dos años previo a vacunarse contra COVID-19. (74)

La base de datos europea EudraVigilance reportó 4103 casos de reactivación del virus de varicela-zóster después de la administración de Pfizer/BioNTech, siendo el 1.3% del total de eventos adversos reportados para esta vacuna. En el caso de Moderna, se han reportado 590 casos (0.7%); mientras que, tras la vacunación con AstraZeneca, 2143 casos (0.6%). Se ha encontrado que en la infección por SARS-CoV-2 ocurre linfopenia y disminución funcional de las células CD4 +, lo que causaría una disminución relativa de la inmunidad celular que podría desencadenar la reactivación del virus de varicela zóster. Se ha descrito que en los ensayos de fase I y II de Pfizer/BioNTech y de AstraZeneca, los pacientes desarrollaron linfopenia dosis-dependiente días después de la vacunación. Se cree que la desregulación inmune creada por la vacuna o la infección puede jugar un rol en la reactivación de la infección latente por el virus de varicela zóster (75)

2.5.3 Pitiriasis rosada

También conocida como pitiriasis rosada de Gibert, es una dermatosis inflamatoria autolimitada de evolución breve, que se caracteriza por la aparición de una lesión única que consiste en una placa oval eritematosa y con descamación fina (placa primitiva o medallón heráldico) y erupción secundaria de placas más pequeñas, eritematoescamosas y ovales, las cuales se encuentran en cuello, tronco y extremidades. Su etiología no se conoce pero tiende a asociarse con los herpes virus 6 y 7, infecciones de las vías respiratorias y alteraciones inmunitarias, así como algunos fármacos. (64)

Las erupciones tipo pitiriasis rosada han sido reportadas tanto por la infección por SARS-CoV-2, como por la vacunación contra COVID-19. Puede ser inducida por infecciones bacterianas, algunas drogas y vacunas, tales como la vacuna de la varicela, influenza y hepatitis B, entre otras. De igual manera, la pitiriasis rosada produce lesiones exantemáticas, no pruriginosas con parche heraldo, sin eosinofilia en la hematología y sin eosinófilos en el hallazgo histopatológico. (76,77)

Marcantonio Santa Cruz et al., reportó un caso de una paciente femenina de 22 años que presentó múltiples placas eritematosas rosadas y ovaladas de 5 días de evolución. La paciente refirió haberse vacunado con la segunda dosis de Pfizer/BioNTech 7 días antes. Los hallazgos en la biopsia consistieron en hiperplasia psoriasiforme leve con paraqueratosis focal y espongirosis acompañada de un infiltrado perivascular superficial con eosinófilos dispersos y hematíes focales extravasados. Los hallazgos histopatológicos fueron consistentes con pitiriasis rosada. (77)

Recientemente, una serie de casos publicada por el *Journal of Cosmetic Dermatology*, de 31 pacientes que desarrollaron pitiriasis rosada tras la vacunación contra COVID-19, el 45.2% (14 casos) recibieron Pfizer/BioNTech. En este estudio, el tiempo promedio en el que se desarrollaron las lesiones fue de 12.7 días y los pacientes se recuperaron en 7.8 semanas después del tratamiento con corticosteroides tópicos y antihistamínicos orales. (78)

Según un estudio mencionado por Kroumpouzou et al., de 405 personas vacunadas con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca, 5 personas reportaron pitiriasis rosada posterior a Moderna, 11 posterior a Pfizer/BioNTech y 4 posterior a AstraZeneca. En otro estudio publicado por McMahon et al., únicamente fueron reportados 4 casos de erupciones tipo pitiriasis rosada, después de la vacunación contra COVID-19. (70,79)

2.5.4 Eritema nodoso

El eritema nodoso es un síndrome de hipersensibilidad, de origen múltiple, considerado como la paniculitis aguda más frecuente. Se caracteriza por nudosidades subcutáneas eritematosas o violáceas palpables, calientes, dolorosas y simétricas, que se encuentran en las regiones extensoras de los miembros inferiores, afectan principalmente rodillas y tobillos. Su evolución es aguda y suele ser recurrente. (64)

El eritema nodoso ha sido atribuido a diversas vacunas, tales como: vacuna contra el virus del papiloma humano, BCG, hepatitis B, fiebre tifoidea, cólera, rabia, viruela, tétanos, difteria y pertusis. Sin embargo, Mehta H et al., reportó el caso de una paciente de 25 años quien consultó por febrícula, dolor articular asociado a nódulos eritematosos y dolorosos en miembros inferiores y antebrazo de 3 días de evolución. El único antecedente de importancia reportado fue la vacunación con AstraZeneca 7 días previos al inicio de las lesiones. (80,81)

En una serie de casos publicada por Maranini et al., se describieron dos casos de eritema nodoso en pacientes femeninas de 59 y 51 años tras la administración de la primera dosis de una vacuna mRNA y AstraZeneca, respectivamente. (82)

2.5.5 Penfigoide ampollar

El penfigoide ampollar o bulloso es una enfermedad inflamatoria y autoinmunitaria de la piel, caracterizada por la presencia de ampollas grandes y tensas sobre una base eritematosa, causada por anticuerpos dirigidos contra componentes de la membrana basal de la epidermis. De igual manera, se determina mediante la existencia de inmunoglobulinas circulantes IgG frente a 2 proteínas hemidesmosómicas de los antígenos BP 180 y 230. (64, 83)

Se han descrito desde reportes de caso hasta estudios multicéntricos de penfigoide ampollar y reactivaciones tras la vacunación contra COVID-19. Por ejemplo, en noviembre de

2021, Pérez López et al., publicó un reporte de caso de una paciente de 78 años con antecedente de diabetes mellitus y Alzheimer, quien presentó una erupción cutánea sugestiva de penfigoide ampollar, tres días después de haber sido vacunada con Pfizer/BioNTech. El cuadro clínico se resolvió tras el uso de esteroides; sin embargo, la paciente sufrió una importante reactivación tras recibir la segunda dosis de la vacuna, 21 días después. En la exploración física, se observaron ampollas tensas sobre base eritematosa sobre la zona facial, tronco y extremidades. Se realizó inmunofluorescencia directa e indirecta, en las cuales fue diagnosticado penfigoide ampollar. Por lo tanto, debido a la relación temporal entre la vacunación y la aparición de las lesiones, se apoyó la hipótesis de una posible relación entre la administración de Pfizer/BioNTech y el penfigoide ampollar. (83)

Un estudio multicéntrico fue llevado a cabo en Italia, en febrero de 2022, el cual incluyó 21 pacientes, a quienes fue diagnosticado penfigoide ampollar mediante inmunofluorescencia directa. 17 pacientes recibieron Pfizer/BioNTech, 2 recibieron Moderna, 1 recibió AstraZeneca y 1 más recibió la primera dosis de AstraZeneca y la segunda dosis de Pfizer/BioNTech. El tiempo de latencia media entre la primera dosis de la vacuna y el inicio de las manifestaciones cutáneas fue de 27 días. Asimismo, las lesiones aparecieron después de la primera dosis en 8 pacientes y después de la segunda dosis en 13 pacientes. (84)

2.5.6 Síndrome de Stevens Johnson

Es una dermatosis mucocutánea que puede clasificarse en aguda y grave, es caracterizada por malestar general, estomatitis, conjuntivitis purulenta y lesiones vesiculoampollosas hemorrágicas diseminadas que pueden afectar hasta el 10% de la superficie corporal con una mortalidad de 5%. Es desencadenado por infecciones virales o bacterianas (53%) y por medicamentos (54%) siendo por antibióticos como sulfonamidas y betalactámicos (34-80%), AINES (33%), anticonvulsivos (15%) y antituberculosos (13%). (64)

Inicia súbitamente, con fiebre, malestar general, cefalea, dolor de garganta y articular, taquipnea y pulso débil y acelerado. Además, afecta las mucosas oral, conjuntival, nasal, anal y genital. Se presenta estomatitis con vesículas en los labios, lengua, carrillos, velo del paladar y faringe, dejando ulceraciones hemorragias y pseudomembranas acompañado de dificultad para deglutir y abundante salivación. Se observa conjuntivitis purulenta y bilateral con iritis, iridociclitis, panoftalmatitis, úlceras corneales, atrofia lagrimal, atriquia y fimosis palpebral acompañado de rinitis con costras y epistaxis. A nivel genital se presenta vaginitis y balanitis erosivas y uretritis. (64)

Por otro lado, la piel presenta una dermatosis predominante en rostro, tronco, manos y pies caracterizada por una erupción vesiculoampollosa hemorrágica que da origen a erosiones y costras melicéricas, además de pápulas y lesiones purpúricas y petequiales.

Puede encontrarse paroniquia y desprendimiento de las uñas con anoniquia, así como placas alopécicas a nivel de la piel cabelluda. (64)

Kong et al., reportó un caso en mayo del 2021 de un paciente de 66 años, masculino con historia de hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, enfermedad de la arteria coronaria e hipotiroidismo idiopático, quien 24 horas posterior a recibir la primera dosis de la vacuna Moderna inició con fiebre y mialgias, acompañado de rash doloroso que evolucionó a ampollas. Luego de 5 días se presentó a la emergencia, al examen físico se observaron parches violáceos dolorosos en el abdomen, glúteos, miembros inferiores, varios de estos evolucionaron a grandes ampollas flácidas. Se decidió realizar biopsia en muslo anterior derecho donde se encontró necrosis epidérmica de espesor total y un infiltrado inflamatorio linfocitario muy escaso. Basados en el cuadro clínico e histopatológico se llegó al diagnóstico de Síndrome de Stevens-Johnson. (85)

Asimismo, un estudio realizado por McMahon et al., reportó un caso de síndrome de Stevens-Johnson en un paciente de 46 años, quien posterior a la aplicación de la primera dosis de Moderna presentó afectación de todas las superficies de la piel, incluyendo mucosa oral y genital, así como palmas y plantas, caracterizado por pápulas atípicas con ampollas y necrosis epidérmica en el centro, costras hemorrágicas en los labios. Se realizó biopsia donde se reportó necrosis epidermal de espesor total. (14)

Por otro lado, Avallone et al., presentó 4 casos de síndrome de Stevens-Johnson, siendo un caso posterior a la administración de la vacuna de AstraZeneca, uno tras Moderna, uno posterior a Pfizer/BioNTech y uno no especificado. (86)

2.5.7 Psoriasis

Es una enfermedad sistémica inflamatoria crónica de origen multifactorial y con base inmunogénica. En la piel se caracteriza por placas eritematoescamosas de diferente tamaño, bien definidas situadas en codos, rodillas, región sacra y piel cabelluda, pudiendo afectar toda la superficie cutánea, las articulaciones y las uñas. La dermatosis suele ser bilateral con tendencia a la simetría y las lesiones a veces son únicas, pero también pueden ser generalizadas, pudiendo presentarse con lesiones en placas grandes, en gotas, e incluso pústulas. (64)

En la psoriasis vulgar se puede observar eritema y escamas que se agrupan en placas de bordes netos, de forma y tamaño variables. La descamación es blanca, nacarada, con aspecto de yeso o micácea; puede cubrir toda la placa o parte de ella. (64)

En el estudio realizado por McMahon et al., se informó un caso de psoriasis en un paciente de 67 años que posterior a la aplicación de la vacuna Moderna inició con pápulas

eritematosas bien delimitadas y placas con escama plateada suprayacente. Se realizó biopsia donde se evidenció acantosis epidérmica, paraqueratosis confluyente con racimos atrapados de neutrófilos y formación de pústula esponjiforme focal, además de espesor disminuido de la capa granular. (14)

Sun et al., por su lado, reportó un caso posterior a la aplicación de la vacuna de AstraZeneca. Así como Kroumpouzou et al., presentó un metaanálisis donde se identificaron 6 casos de psoriasis posterior a la primera administración de la vacuna Pfizer/BioNTech. Dos de los anteriores también presentaron psoriasis posterior a la segunda dosis de Pfizer/BioNTech, siendo 4 pacientes de sexo masculino y 2 de sexo femenino. (5,70)

Por otro lado, otro estudio realizado por McMahon et al., mencionó 6 casos de psoriasis posterior a la vacunación con Moderna y 3 casos posterior a Pfizer/BioNTech. Además, Burlando et al., reportó un paciente masculino de 56 años que presentó placas de psoriasis en tronco y extremidades, 16 días posteriores a la segunda dosis de Moderna. (69,79)

2.5.8 Eritema Pernio

Consiste en el desarrollo de lesiones inflamatorias, eritematosas, pruriginosas tras el contacto con el frío. Puede verse asociada a diversas enfermedades como anorexia nerviosa, bajo peso, procesos hematológicos, colagenopatías o de origen genético. Es un trastorno idiopático cuando no se asocia a enfermedad. Se relaciona con aumento de la viscosidad sanguínea, vasoconstricción persistente de plexos vasculares profundos y dilatación compensatoria de los glomus arteriovenosos superficiales por exposición al frío. Se localiza en los dedos de las manos y pies, raramente en los talones, piernas, muslos, nariz y orejas. Se acompañan de prurito o sensación de ardor y es caracterizado por placas eritematoinfiltradas, profundas y dolorosas, que pueden acompañarse de cianosis y ampollas. (64)

En el estudio de McMahon, et al., se presentaron 3 pacientes con pernio, siendo 2 de ellos posterior a la vacunación con Pfizer/BioNTech y 1 con Moderna. Además de Sun et al., quienes presentaron 10 casos de pernio, siendo 6 posterior a la vacunación con Pfizer/BioNTech y 4 con Moderna. (5,14)

Por otro lado, Kroumpouzou et al., reportó 7 casos de pernio posterior a la vacunación con Moderna, 25 casos posterior a la vacunación con Pfizer/BioNTech y 9 casos posterior a la vacunación con AstraZeneca. (70)

CAPÍTULO 3. MECANISMO MEDIANTE EL CUAL LA VACUNACIÓN CON PFIZER/BIONTECH, MODERNA Y ASTRAZENECA CONTRA COVID-19 INDUCE REACCIONES CUTÁNEAS

SUMARIO

- Componentes de las vacunas contra COVID-19 con potencial alergénico
- Patofisiología de las reacciones alérgicas inducidas por la vacunación contra COVID-19
- Resumen de mecanismos inmunológicos mediante los cuales la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca contra COVID-19 induce reacciones cutáneas

Las reacciones alérgicas causadas por la administración de las vacunas desarrolladas para la protección contra COVID-19 han sido reportadas desde el inicio de las campañas de vacunación. Se ha establecido que algunos componentes de las vacunas contra COVID-19 cuentan con potencial alergénico, tal es el caso del polietilenglicol, polisorbato 80, trometamina, entre otros. Existen numerosas reacciones cutáneas que pueden ocurrir posterior a la aplicación de vacunas contra COVID-19, muchas de ellas tienen origen inmunológico o autoinmunológico, por lo que a continuación se describe la patofisiología y se exponen los mecanismos potenciales que inducen cada reacción dermatológica tras la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca. (87,88)

3.1 Componentes de las vacunas contra COVID-19 con potencial alergénico

Diversos informes señalaron que los componentes de las vacunas podrían tener potencial alergénico y probablemente están involucrados en la inducción de reacciones alérgicas sistémicas. A continuación, se darán a conocer los principales excipientes y antígenos contenidos en las vacunas Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca, (Tabla 3) y el mecanismo mediante el cual inducen ciertas reacciones alérgicas. (87)

Tabla 3. Componentes activos y excipientes de las vacunas Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca

	Vacuna BNT162b2	Vacuna mRNA-1273	Vacuna ZD1222
Otros nombres	Comirnaty Tozinameran	Moderna	ChAdOx1
Desarrollada por	Pfizer and BioNTech	Moderna Therapeutics	AstraZeneca y Universidad de Oxford
Componente activo	ARNm que codifica la glicoproteína viral de	ARNm que codifica la glicoproteína viral de	Vector de adenovirus de chimpancé con replicación

	Vacuna BNT162b2	Vacuna mRNA-1273	Vacuna ZD1222
	espiga (S) del SARS-CoV-2	espiga (S) del SARS-CoV-2	deficiente que contiene el gen del antígeno espiga (S) de glicoproteína del SARS-CoV-2
Excipientes	<ul style="list-style-type: none"> ● ALC-0315 = (4-hidroxybutil) azanedil)bis(hexano-6,1-dil)bis(2-hexildecanoato) ● ALC-0159 = 2-[(polietilenglicol) 2000]-N,N-ditetradecilacetamida ● 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina ● Colesterol ● Cloruro de potasio ● Dihidrógeno fosfato de potasio ● Cloruro de sodio ● Hidrógeno fosfato disódico dihidrato ● Sacarosa ● Agua para inyecciones 	<ul style="list-style-type: none"> ● SM-102 ● 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxypolietilenglicol-2000 [PEG2000-DMG] ● 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina ● Colesterol ● Trometamina ● Clorhidrato de trometamina ● Ácido acético ● Acetato sódico ● Sacarosa 	<ul style="list-style-type: none"> ● L-Histidina ● Clorhidrato de L-histidina monohidrato ● Cloruro de magnesio hexahidratado ● Polisorbato 80 ● Etanol ● Sacarosa ● Cloruro de sodio ● Edetato disódico dihidrato (EDTA) ● Agua para inyecciones

Fuente: Cabanillas B, Novak N. *Allergy to COVID-19 vaccines: A current update.* *Allergol Int* [en línea] 23 Abr 2021 [citado 28 Jul de 2022]; 70(3): 313-318. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8062405/pdf/main.pdf> (87)

3.1.1 Polietilenglicol (PEG)

Los polietilenglicoles o macrogoles son polímeros hidrófilos derivados del óxido de etileno que se utilizan como ingredientes activos en vacunas, medicamentos, cosméticos, productos farmacéuticos y alimentarios. Estos polímeros son capaces de unirse covalentemente a ciertas drogas mediante PEGilación, con la finalidad de mejorar su peso molecular, proteger la droga de la degradación y aumentar su circulación y difusión a través de los compartimentos corporales. Los PEG pueden tener diferentes longitudes de cadena y, por tanto, diferentes pesos moleculares. Su peso molecular varía de 200 a 35,000 g/mol,

siendo los PEG de bajo peso molecular (<400 g/mol) menos tóxicos y de fácil absorción gastrointestinal, mientras que los de alto peso molecular <3350 g/mol pueden absorberse con facilidad a través de la barrera cutánea. (87)

La hipersensibilidad a los PEGs como parte de drogas utilizadas en la vida cotidiana (vacunas, medicamentos, etc.) es difícil de diagnosticar debido a que los médicos desconocen este excipiente como un potencial sensibilizador alérgico. Por lo general, los PEG se consideran biológicamente inertes; sin embargo, los casos de hipersensibilidad inmediata (tipo I) secundaria se notifican con una frecuencia cada vez mayor. En consecuencia, los pacientes corren el riesgo de diagnósticos erróneos y la presencia de historiales de reacciones graves repetidas. (87,89)

El ALC-0159 y 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxi-polietilenglicol-2000 (PEG-2000), son excipientes encontrados en las vacunas Pfizer/BioNTech y Moderna, respectivamente. La vía de administración intramuscular de ambas vacunas aumenta la estabilidad y la biodisponibilidad. Es de importancia recalcar que este excipiente no se encuentra en la vacuna AstraZeneca. (Tabla 3). Según la CDC, el 52% de los pacientes con reacciones anafilácticas a la vacuna Pfizer/BioNTech y el 80% de los pacientes con las mismas reacciones a la vacuna Moderna, tenían el antecedente de alergias a vacunas o medicamentos previos. (87)

3.1.2 Polisorbato 80

Es un tensioactivo no iónico que se utiliza como emulsionante y estabilizador en las industrias farmacéutica y alimentaria. Los polisorbatos son los surfactantes más versátiles y comunes utilizados como estabilizadores de proteínas. Asimismo, también pueden encontrarse como excipientes en algunas vacunas como la del virus de la hepatitis B, influenza o virus del papiloma humano. Su función es contribuir a la solubilidad de la vacuna. La vacuna AstraZeneca contiene polisorbato 80 entre sus excipientes. La mayoría de los casos descritos de reacciones alérgicas a polisorbatos han sido relacionados a medicamentos que contienen este excipiente. (87,90)

Se ha descrito reactividad cruzada entre polisorbatos y PEG debido a estructuras compartidas como (-OCH₂CH₂) o (-OCH₂CH₂)OH. En el informe de la CDC acerca de la vacuna Pfizer/BioNTech, 2 de 21 pacientes con anafilaxia posterior a su aplicación, tenían antecedentes de anafilaxia posterior a la aplicación de vacunas como la influenza o rabia. (87)

Aunque el PEG es un excipiente que se utilizó por primera vez en las vacunas Pfizer/BioNTech y Moderna, los polisorbatos se usan con frecuencia en las vacunas para influenza. Por lo tanto, los pacientes que están sensibilizados a los polisorbatos podrían reaccionar potencialmente al PEG de pesos moleculares específicos si se exponen a él por vías específicas como la intramuscular. (87)

3.1.3 Trometamina o trometamol

La trometamina (C₄H₁₁NO₃) es un excipiente que se encuentra en la vacuna Moderna pero no en Pfizer/BioNTech y AstraZeneca. Es un receptor de protones de amina orgánica que se utiliza como amortiguador biológico en medicamentos tópicos, enterales o parenterales. También se puede encontrar como emulsificador en cosméticos. El trometamol también es un excipiente común en algunos agentes de contraste como el medio de contraste yodado (IOM) o los agentes de contraste a base de gadolinio (GBCA). El riesgo de reacciones alérgicas a GBCA aumenta cuando existe historia de hipersensibilidad previa a IOM. Murphy et al. clasificó estas reacciones donde incluye ampollas, eritema difuso e irritación de la piel como reacciones alérgicas leves. (87,91)

En el informe de la CDC sobre las reacciones adversas producidas por Moderna, 2 de 10 pacientes que tuvieron reacciones a la vacuna tenían antecedentes alérgicos al gadolinio, yodo o medio de contraste intravenoso. Aunque la participación de la trometamina contenida en la vacuna Moderna podría ser admisible, serían necesarios más estudios para investigar el papel de la trometamina en las reacciones causadas por la vacuna. (87)

3.1.4 Otros

Otros componentes además del PEG, los polisorbatos o la trometamina, cumplen un rol en las reacciones alérgicas descritas por la vacunación contra COVID-19. El excipiente 1.2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC) es un fosfolípido contenido en las vacunas Pfizer/BioNTech y Moderna. Al igual que los anteriores, es un posible componente que puede contribuir a las reacciones alérgicas; sin embargo, a la fecha no han sido descritos casos que lo confirmen. (87)

El edetato disódico dihidrato (EDTA) es un excipiente que se encuentra en la vacuna AstraZeneca. Ha sido señalado como un posible componente alergénico debido a casos previos reportados de reacciones alérgicas cutáneas al EDTA que se encuentra en anestésicos locales y medios de contraste. Las reacciones alérgicas secundarias a EDTA, si existen, podrían ser limitadas en comparación a los excipientes mencionados anteriormente.(87,92)

3.1.5 Mecanismo inmunológico involucrado en las reacciones alérgicas provocadas por los excipientes de las vacunas Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca

Las reacciones alérgicas producidas por los excipientes de las vacunas, PEG, polisorbatos, trometamina/trometamol y otros, pueden o no estar mediadas por IgE. En las reacciones mediadas por IgE, existe un reconocimiento del alérgeno por moléculas IgE

específicas, encontradas en los receptores en mastocitos y basófilos. Al unirse se libera histamina, prostaglandinas, leucotrienos, triptasa, proteasas, serotonina, etc. Estos mediadores están implicados en la sintomatología de las reacciones alérgicas cutáneas, tales como prurito, eritema y otros, los cuales en casos graves pueden desencadenar un desenlace fatal. (87)

Por el contrario, en el caso de las alergias no mediadas por IgE, los mecanismos pueden comprender la activación del complemento en la conocida pseudoalergia relacionada con la activación del complemento (CARPA). En CARPA existe una inducción de los productos del complemento (C3a, C4a y C5a), los cuales son conocidos como anafilotoxinas. Estas son capaces de diseminarse al torrente sanguíneo y actuar como reguladores de órganos cardiovasculares. (87)

No existen pruebas específicas para identificar o confirmar los alérgenos en las vacunas contra COVID-19. Por otra parte, existen pruebas de alérgenos *in vivo* utilizados para confirmar el diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad a alimentos y medicamentos. Las pruebas cutáneas, de activación de basófilos y de liberación de cisteinil-leucotrienos son los métodos más comunes. La prueba de activación de basófilos ha demostrado una sensibilidad de 55-80% y especificidad de 80-96% para reacciones de hipersensibilidad inmediata inducidas por medicamentos y vacunas. Mientras que la prueba de punción cutánea (SPT) y la prueba cutánea intradérmica (IDT) poseen sensibilidad y especificidad aceptables para reacciones de hipersensibilidad causadas por alimentos o drogas. (93)

Se han investigado las pruebas de alérgenos para la hipersensibilidad inmediata causada por las vacunas contra COVID-19, con el objetivo de identificar la causa principal de las reacciones. Sin embargo, la mayoría de los resultados fueron negativos, sugiriendo que el mecanismo de las reacciones de hipersensibilidad inducidas por la vacunación contra COVID-19 es más complicado de lo que se creía, por lo que se necesitan más estudios para mejorar la precisión y sensibilidad de las pruebas con una mayor detección de los posibles compuestos de las vacunas contra COVID-19, como por ejemplo la trometamina, EDTA o la espiga de la proteína, ajuste de dosis o aumento de marcadores celulares adicionales como el MRGPRX2. (93)

3.1.6 Antígenos de las vacunas contra COVID-19

La glicoproteína espiga es el objetivo más utilizado en las vacunas contra COVID-19, la cual está compuesta por subunidades S1 de superficie y S2 transmembrana. Selvaraj et al., informó que el mRNA de las vacunas, traducido en fragmentos de glicoproteína espiga, que probablemente contiene fragmentos de glicoproteína solubles en agua (alérgeno), es quien desencadena anafilaxia en algunas personas vacunadas. (93,94)

Después de la vacunación, el antígeno de las vacunas mRNA contra COVID-19 ingresa al citoplasma de las células del huésped y se une a los ribosomas para producir proteínas espiga. Esta proteína atrae a las células T CD4 + o CD8 + para activar una respuesta inmunitaria. Las células T CD4 + liberan citocinas, tales como interferón- γ (IFN- γ) e interleucina-2 (IL-2), IL-4 e IL-5 para estimular la diferenciación de las células B y la producción de anticuerpos. Mientras tanto, las células T CD8 + liberan citotoxinas como IFN- γ , granzima B y perforina para amplificar la respuesta inmune. Se ha determinado que las vacunas Pfizer/BioNTech y Moderna inducen predominantemente la proliferación de células T CD4 +. (93)

Por el contrario, la vacuna AstraZeneca utiliza virus modificados genéticamente. Cuando el vector viral de la vacuna ingresa a la célula huésped, utiliza enzimas para producir proteínas e inducir respuestas inmunitarias, ya que son reconocidos como moléculas extrañas. Este proceso conduce a la neutralización y disminución de la eficacia de la vacuna, si el siguiente refuerzo es la misma formulación. (93)

3.2 Patofisiología de las reacciones alérgicas inducidas por la vacunación contra COVID-19

3.2.1 Reacción de hipersensibilidad tipo I

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, o inmediata, se caracterizan por incluir las reacciones alérgicas más comunes, como la rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica (eccema) y alergias alimentarias. En la actualidad se han propuesto 4 mecanismos para las reacciones de hipersensibilidad inmediatas, los cuales incluyen: hipersensibilidad mediada por inmunoglobulina E (IgE), mediada por complemento-receptor, activación directa mediada por mastocitos (MRGPRX2) y mediada por mecanismos desconocidos. (93,95)

La vía dependiente de IgE es el mecanismo más común y conocido. Ocurre a través de la interacción entre los anticuerpos IgE y los antígenos multivalentes con los que reaccionan. La población genéticamente susceptible a las alergias está predispuesta a generar anticuerpos IgE contra antígenos ambientales comunes. Estos anticuerpos por sí solos no causan respuestas dañinas; por lo tanto, necesitan enlazarse a los receptores Fc, los cuales son expresados por células comunes innatas, como los mastocitos y basófilos. Esta interacción activa a los granulocitos y produce una cascada de señalización que induce la desgranulación. Los gránulos liberados contienen histamina, heparina y proteasas. Junto a los leucotrienos, prostaglandinas, quimiocinas y citocinas, los mediadores actúan sobre los tejidos circundantes y sobre otras células comunes causando alergia. (93,95)

Como se mencionó anteriormente, los mediadores inflamatorios liberados de los granulocitos son responsables de las manifestaciones clínicas de este tipo de

hipersensibilidad, ya que estos mediadores actúan sobre tejidos locales y sobre eosinófilos, neutrófilos, células T, monocitos y plaquetas. (95)

El segundo mecanismo propuesto es la hipersensibilidad mediada por el complemento-receptor, el cual puede iniciarse mediante la unión de alérgenos en vacunas e IgG o IgM y posteriormente activar el sistema del complemento para producir anafilotoxinas, las cuales permiten la desgranulación de los mastocitos y la consecuente liberación de mediadores inmunitarios. (93)

En tercer lugar, se sugiere que la unión de los excipientes de las vacunas a la proteína MRGPRX2, una clase de receptores acoplados a la proteína G expresados en los mastocitos, puede desencadenar directamente su activación y participar en reacciones no mediadas por IgE. (93)

Sin embargo, las reacciones alérgicas a las vacunas antivirales usualmente no son causadas por el antígeno viral, sino por sus ingredientes. En el caso de las vacunas contra el COVID-19, estas reacciones se han atribuido a los PEG y al polisorbato 80 de reacción cruzada. Las reacciones alérgicas de hipersensibilidad inmediata más comúnmente provocadas por la vacunación contra COVID-19 son la urticaria, angioedema e incluso anafilaxia. (88)

Dentro de la fisiopatología de la urticaria, placas de eccema y otras reacciones cutáneas, están involucradas las proteínas virales, las cuales permiten la liberación de histamina o de péptidos vasoactivos mediante reacciones de hipersensibilidad tipo I. Los cuadros de anafilaxia y urticaria son más frecuentes tras la administración de vacunas mRNA (Pfizer/BioNTech y Moderna). Erdeljic Turk V menciona que las reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia a los PEG se acompañan de síntomas como prurito, eritema, urticaria y angioedema y se cree que están relacionados a las vacunas mRNA por la presencia de PEG en ellas. (96, 97)

3.2.2 Reacción de hipersensibilidad tipo IV

La hipersensibilidad tipo IV, mejor conocida como hipersensibilidad de tipo retardado (DTH, delayed type hypersensitivity), es el único tipo de hipersensibilidad que únicamente es mediada por células en lugar de anticuerpos. Su característica más importante es su inicio mediado por células T, el retraso necesario para que la reacción se desarrolle (de 1 a 2 días) y el reclutamiento de macrófagos como componente celular primario del infiltrado que se encuentra rodeando el sitio de la inflamación. Se ha descrito que la hipersensibilidad tipo IV más común es la dermatitis por contacto, la cual ocurre después de la exposición a hiedras, roble y zumaque venenoso. (95)

La respuesta DTH empieza tras la sensibilización inicial por un antígeno, seguida de un período de al menos 1 a 2 semanas durante el cual las células T específicas del antígeno se activan, se expanden y maduran en células T efectoras o células T CD4+. Los macrófagos, células dendríticas y células de Langerhans son células presentadoras de antígeno implicadas en la inducción de una respuesta DTH en la piel. Estas células son las responsables de recoger el antígeno y transportarlo a los ganglios linfáticos regionales, lugar en el que se activan las células T. (95)

Luego de exponerse por segunda vez al antígeno sensibilizador, se induce una fase efectora de la respuesta DTH. En esta fase, los linfocitos activados secretan interferón- γ (IFN- γ), TNF- α y la linfotóxina- α (TNF- β). Estas citocinas reclutan y activan macrófagos y células inflamatorias. Por lo general, esta respuesta se evidencia 24 horas después del segundo contacto. El inicio tardío refleja el tiempo necesario para que las citocinas produzcan la activación de los macrófagos. (95)

Estas reacciones cutáneas de hipersensibilidad tipo IV también son llamadas “brazo COVID” y pueden ocurrir después de aproximadamente 1 semana posterior a la vacunación contra COVID-19 e incluyen eritema, induración y dolor. Son relativamente raras y en su mayoría se han informado en pacientes con vacunas mRNA. (88)

Johnston et al., describieron una serie de casos que incluía a 16 pacientes de 25 a 89 años, quienes desarrollaron reacciones cutáneas localizadas tardías de 2 a 12 días después de la administración de Moderna. Estas reacciones ocurrieron en o cerca del sitio de infección y fueron descritas como placas eritematosas, edematosas, pruriginosas y dolorosas. Se realizaron biopsias de las lesiones, en donde se observó un infiltrado perivascular mixto con linfocitos y eosinófilos, compatible con una reacción de hipersensibilidad dérmica. 11 de los 16 pacientes que tuvieron una reacción a la primera dosis desarrollaron una reacción localizada después de la segunda dosis de la vacuna. Sin embargo, se llegó a la conclusión de que las reacciones retardadas no son una contraindicación a la vacunación contra COVID-19. (98)

3.2.3 Reacciones mediadas por autoinmunidad

Se definen como reacciones contra antígenos propios. Usualmente, el sistema inmunitario no reacciona contra los antígenos propios del ser humano. A este proceso se le conoce como autotolerancia y se refiere a que el cuerpo tolere sus propios antígenos. Algunas veces, esta autotolerancia no se cumple o falla por lo que da lugar a reacciones contra las células y los tejidos propios. En conjunto, estas reacciones forman la autoinmunidad y las enfermedades causadas por esta se denominan enfermedades autoinmunitarias. (99)

Las infecciones, así como las vacunas, ocasionalmente pueden causar brotes nuevos o brotes de enfermedades mediadas por autoinmunidad. Las vacunas contra SARS-CoV-2 comparten similitudes genéticas con las proteínas humanas, este es un factor importante que puede desencadenar enfermedades autoinmunes después de la vacunación, debido al mimetismo molecular. (88)

El síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (síndrome ASIA) se considera un fenómeno posterior a la vacunación, éste puede ocurrir después de la exposición a los adyuvantes de las vacunas que están diseñados para mejorar la respuesta inmunitaria. (88)

Hasta el momento, hay datos muy limitados sobre las enfermedades autoinmunes de la piel después de las vacunas contra el SARS-CoV-2, aunque anteriormente se informó que otras vacunas son posibles desencadenantes de enfermedades como el lupus eritematoso (LE), el penfigoide ampolloso, la vasculitis leucocitoclástica, el vitíligo y alopecia areata. (88)

3.2.4 Angiopatías funcionales

En mayor o menor grado son trastornos circulatorios funcionales. El lupus pernio familiar, es una forma autosómica dominante en donde variaciones de secuencia en la exonucleasa 1 de reparación 3' que protege a las células de la activación inmunitaria innata, incluida la inducción de interferones tipo I (IFN-I) (p. ej., interferón α [IFN- α] e interferón β), que, si se activan constitutivamente, pueden interferir con la tolerancia inmunológica y provocar una respuesta autoinmune. (100)

La exposición al frío aumenta el estrés oxidativo y la activación de IFN-I, que provoca un cambio a un estado proinflamatorio, además el vasoespasmo también contribuye a la patología del pernio. Los interferones tipo I pueden inhibir la vía de la sintasa de óxido nítrico (NO) endotelial, una posible explicación del vasoespasmo. (100)

Por otro lado, durante la pandemia de COVID-19 se ha encontrado criofibrinogenemia en la enfermedad relacionada con la exonucleasa 1 de reparación 3' y el eritema pernio, indicando que los criofibrinógenos son un reactante de fase aguda debido a la respuesta de IFN-I. De esta forma se planteó la pregunta de por qué SARS-CoV-2 puede desencadenar una respuesta inflamatoria linfocítica en sitios acrales proporcionando información adicional acerca de la patogenia del pernio. (100)

Las lesiones similares al sabañón y las similares al pernio pertenecen a los primeros hallazgos que han sido observados en individuos infectados por COVID-19. En algunos de estos pacientes confirmados con COVID-19, se puede detectar al SARS-COV-2 en células endoteliales de estas lesiones. Además, los pacientes con lesiones de tipo pernio observadas

durante la pandemia, demostraron una respuesta de interferón alfa significativamente mayor que aquellos con COVID-19 moderado o grave, característico de una interferonopatía de tipo I inducida por virus. La vacuna de Pfizer/BioNTech provoca una respuesta de células T colaboradoras CD4+ tipo I y respuestas fuertes de células T citotóxicas CD8 + productoras de interferón-gamma e interleucina-2. Esto podría sugerir que la vacuna provoca una respuesta similar en la piel a la producida por las lesiones parecidas al pernio atribuidas a COVID-19. (88,101)

3.2.5 Reactivación de otras condiciones virales

Pitiriasis rosada severa y lesiones similares a pitiriasis rosada han sido reportadas posterior a la vacunación por COVID-19 y por la propia enfermedad. Además, se ha sugerido que SARS-COV-2 ha jugado un papel importante activando el herpes virus 6 y 7. En efecto, la desregulación inmune puede ser inducida por partículas infecciosas. (88)

El virus de varicela zoster (VVZ) es un virus neurotrópico que, en la infección primaria, reside y permanece latente en los ganglios de las raíces dorsales o de los nervios craneales. La reactivación del VVZ que conduce a las manifestaciones clínicas observadas en el herpes zoster puede ocurrir espontáneamente, luego de la activación por un desencadenante, como un traumatismo, fiebre o inmunosupresión. (102)

La infección por COVID-19 puede ser un desencadenante de la reactivación del herpes zoster, como se informó recientemente. La justificación del aumento de la susceptibilidad a la reactivación del herpes zoster en pacientes con COVID-19 probablemente se centre en la tendencia de COVID-19 a producir un estado inmunosupresor secundario al deterioro funcional y una disminución cuantitativa concomitante de los linfocitos T, en particular las células T CD4+, T CD8+ y células asesinas naturales. En realidad, se ha demostrado que la infección por COVID-19 es capaz de reactivar varios virus, incluido el herpes virus humano 6, 7 y el virus de Epstein-Barr. (102)

Las vacunas también pueden causar la reactivación del VVZ como se describió anteriormente, en pacientes que reciben vacunas inactivadas contra la hepatitis A, la influenza, la rabia y la encefalitis japonesa. Recientemente, la vacuna COVID-19 inactivada también se ha incriminado en el resurgimiento del herpes zoster. Según el caso reportado por Eid et al., la latencia entre la manifestación del herpes zoster y la vacuna COVID-19 inactivada fue de 5 días. (102)

3.3 Resumen de mecanismos inmunológicos mediante los cuales la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca contra COVID-19 induce reacciones cutáneas

En la tabla 4 se presenta un resumen de los mecanismos inmunológicos que intervienen en la generación de reacciones cutáneas después de la vacunación contra COVID-19 con los biológicos de Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca en personas susceptibles.

Tabla 4. Potenciales mecanismos inmunológicos mediante los cuales la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca contra COVID-19 induce reacciones cutáneas

Reacción cutánea	Mecanismo inmunológico potencial
Reacciones locales retardadas	Respuestas mediadas por células T a un excipiente de la vacuna, nanopartícula lipídica o componente del mRNA.
Urticaria	Las reacciones mediadas por IgE se asocian por lo general con los componentes inactivos de la vacuna (por ejemplo, proteínas de huevo, gelatina y látex).
Eritema multiforme	Respuesta cutánea mediada por activación inmunitaria; una infección previa por coronavirus puede generar una reacción cruzada con el antígeno que codifica la vacuna de ARNm.
Reactivación del VZV/HSV	Fallas de defensa inmune innatas o mediadas por células iniciadas por el huésped en respuesta a las vacunas de ARNm COVID-19; una fuerte respuesta inmune contra la proteína S de la vacuna puede distraer el control celular de otro virus latente.
Erupciones de tipo pitiriasis rosada	La vacunación genera un estado de inmunidad alterada y puede producir la reactivación endógena del virus del herpes 6 y/o 7; Respuesta mediada por células T desencadenada por el mimetismo molecular de un epítipo viral.
Eritema pernio	Microangiopatía inducida por la vacunación; proteínas virales en las células endoteliales de los vasos sanguíneos dérmicos y acumulación de complejos inmunes que activan la cascada del complemento, causando daño de las paredes de los vasos pequeños.
Lesiones vesiculoampollosas	Las reacciones cruzadas entre el anticuerpo de la proteína espiga del SARS-CoV-2 y las proteínas tisulares, como la transglutaminasa 2 y 3, el colágeno y el antígeno S100B, pueden desempeñar un papel en el desarrollo de estas lesiones cutáneas inmunomediadas.

Reacción cutánea	Mecanismo inmunológico potencial
Dermatitis eczematosas generalizadas	La vacuna puede actuar como un desencadenante ambiental en un individuo genéticamente susceptible (es decir, personas con antecedentes personales o familiares de atopia).
Síndrome de Stevens-Johnson	La expresión de antígenos de la vacuna en los queratinocitos conduce a una respuesta de células T CD8+ contra las células epidérmicas, lo que provoca la apoptosis de los queratinocitos y el desprendimiento de la unión dermoepidérmica en un individuo genéticamente susceptible.
Exacerbación de psoriasis	La vacuna aumenta la producción de IL-6 y el reclutamiento de células Th17 que están implicadas en la psoriasis; la vacuna puede activar las células dendríticas plasmocitoides y mieloides dérmicas, que regulan positivamente los IFN tipo I que inician la cascada inflamatoria. Las vacunas de ARNm se unen a los receptores tipo Toll que dan como resultado una mayor producción de IFN tipo I.

Fuente: Kroumpouzou G, Paroikaki M E, Yumeen S, Bhargava S, Mylonakis E. *Cutaneous complications of mRNA and AZD1222 COVID-19 vaccines: a worldwide review. Microorganisms* [en línea]. 2022 Mar [citado 22 Jul 22]; 10 (3): 1-28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms10030624> (70)

CAPÍTULO 4. TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES CUTÁNEAS SECUNDARIAS A LA VACUNACIÓN CON PFIZER/BIONTECH, MODERNA Y ASTRAZENECA CONTRA COVID-19.

SUMARIO

- Manejo de las reacciones cutáneas inducidas por la vacunación contra COVID-19
- Resumen del manejo de las reacciones cutáneas inducidas por la vacunación contra COVID-19

A medida que la vacunación contra SARS-CoV-2 se inició a nivel mundial, las reacciones cutáneas secundarias han aumentado y se espera que surjan nuevas constantemente. El conocimiento de estas reacciones puede ayudar al personal de salud a identificar riesgos potenciales, brindar la orientación adecuada y proporcionar el tratamiento oportuno. A continuación, se brinda información acerca del manejo de cada una de las reacciones cutáneas mencionadas en el capítulo 2.

4.1 Tratamiento de las reacciones cutáneas inducidas por la vacunación contra COVID-19

4.1.1 Reacciones locales en el sitio de inyección y reacciones locales tardías del sitio de inyección.

Usualmente las reacciones locales posterior a la vacunación son tratadas con medidas locales como paños fríos en el sitio de inyección; así como baños tibios, paracetamol, líquidos orales adicionales y ropa fresca. (103)

En relación con los estudios realizados en pacientes que presentaron reacciones locales y locales retardadas posterior a la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca, Gronbeck et al., dio a conocer que las reacciones locales retardadas recibieron esteroides tópicos y orales (prednisona), antihistamínicos orales y paracetamol. (6)

Además, Larson et al., informó un caso tratado con corticosteroides tópicos y antihistamínicos. De igual forma, Sun et al., mostró tratamientos con hielo local, antihistamínicos, glucocorticoides tópicos, orales o ambos, analgésicos y antibióticos. Por otro lado, Kroumpouzou et al., incluyó una serie de tratamientos que abarcaron corticosteroides tópicos y orales, hielo local, antibióticos como cefalexina, antihistamínicos orales, paracetamol y NSAIDS. (5,63,70)

4.1.2 Urticaria

Actualmente el manejo de la urticaria depende de la severidad y su asociación con angioedema, por lo que se prefiere individualizar cada caso y clasificarlos debidamente. En pacientes con sintomatología leve se sugiere iniciar tratamiento con antihistamínicos H1 no sedantes, siendo estos los de primera generación (difenhidramina, clorfeniramina, hidroxizina) y de segunda generación (cetirizina, loratadina, fexofenadina, entre otros) algunos pacientes pueden requerir dosis mayores al estándar. (ej. cetirizina 10 mg cada 12 horas). (104)

En pacientes con urticaria moderada-severa se sugiere agregar antihistamínicos H2 (nizatidina, famotidina, ranitidina, cimetidina). En pacientes con síntomas persistentes a pesar del uso de antihistamínicos H1 y H2 o con angioedema prominente, se sugiere agregar un curso breve de glucocorticoides orales. Usualmente prednisona (30-60 mg al día) en adultos, o prednisolona (0.5-1 mg/kg/día) en niños. (104)

En el estudio realizado por Larson et al., en donde se documentó un paciente con vasculitis urticarial posterior a la vacunación con Moderna, se brindó tratamiento y se vio mejoría con antihistamínicos, metilprednisolona y dapsona. De igual forma Gronbeck et al., mencionó el uso de corticosteroides tópicos, antihistamínicos orales y analgésicos. (6,63)

Por otro lado, Sun et al., informó que en la urticaria presentada posterior a la vacunación con Pfizer/BioNTech y Moderna se brindaron una serie de tratamientos en donde se administró epinefrina intramuscular o intravenosa, difenhidramina, corticosteroides tópicos, antihistamínicos orales, analgésicos y antibióticos. Kroumpouzou et al., también reportó la administración de epinefrina, además de corticosteroides tópicos y orales, antihistamínicos, antibióticos y baños con bicarbonato. (5,70)

4.1.3 Eritema multiforme

El tratamiento para el eritema multiforme consta de medidas sintomáticas locales y antihistamínicos sistémicos. En pacientes con sintomatología grave se puede optar por glucocorticoides orales. Cuando se relaciona con herpes, el tratamiento preventivo consiste en aciclovir 400mg dos veces al día por 5 días al inicio del herpes u otras opciones como valaciclovir 500 mg tres veces al día, famciclovir 250 mg tres veces al día o azatioprina 100 mg/día. Además, se puede utilizar dapsona o diaminodifenilsulfona 100 mg/día, talidomida 100-200 mg/día, levamisol, colchicina, hidroxiclороquina, micofenolato de mofetilo, metotrexato, ciclosporina, sulfasalazina o pentoxifilina. (64)

En la mayoría de los casos, sobre todo en el eritema multiforme menor, será suficiente el tratamiento sintomático. Los antihistamínicos por vía oral durante 3 o 4 días pueden reducir el escozor y la quemazón de la piel; mientras que, con el eritema multiforme grave con

deterioro funcional, habría que considerar el tratamiento inmediato con corticosteroides sistémicos por ejemplo prednisona 0,5-1 mg/kg/día durante 3-5 días o pulsos de metilprednisolona en inyección 20 mg/kg/día durante 3 días. (105)

Posterior a la vacunación con Pfizer/BioNTech y Moderna, Sun et al., mencionó tratamientos con corticosteroides orales. Por otro lado, posterior a la vacunación con Moderna, Kroumpouzou et al., informó acerca de tratamientos con corticosteroides tópicos y orales y antihistamínicos orales. (5,70)

4.1.4 Reacciones cutáneas adversas raramente reportadas

4.1.4.1 Alopecia areata

En la actualidad hay disponibles numerosos tratamientos para la alopecia areata. Los más utilizados son corticosteroides tópicos o inyectados en la lesión, minoxidil por vía tópica (al 2 o al 5%), antralina tópica (crema al 0.5-1%) y tratamientos combinados. Los corticosteroides tópicos e inyectados son considerados el tratamiento de primera línea para la alopecia areata. (106,107)

Como se mencionó anteriormente, los esteroides tópicos son una opción terapéutica razonable en pacientes que no toleran las inyecciones intralesionales; sin embargo, la evidencia de efectividad es limitada. De igual manera, la foliculitis inducida por corticosteroides es un efecto adverso común. En el caso de los corticoides administrados en la lesión, la dosis de acetónido de triamcinolona va de 5 a 10 mg/ml y las inyecciones deben repetirse cada 2 a 6 semanas. La zona específica para la administración es en la dermis media para que el fármaco alcance los bulbos pilosos miniaturizados. (106,107)

Los pacientes que presentan una alopecia extensa, definida como una pérdida de más del 50% del cabello, deben tratarse con inmunoterapia tópica. Lepe K y Zito PM mencionan que un estudio retrospectivo notificó que el tratamiento con inmunoterapia tópica presentó una eficacia superior al tratamiento con corticosteroides intralesionales en pacientes con parches de alopecia mayores a 50 cm². Los más comúnmente utilizados son la difenilciclopropenona (DPCP) y el éster dibutílico del ácido escuárico (SABDE). El SABDE se aplica semanalmente en el cuero cabelludo permitiendo la regeneración del cabello. Sin embargo, los pacientes con enfermedad atópica y afección ungueal tuvieron más probabilidades de obtener resultados terapéuticos deficientes después de la inmunoterapia de contacto. Sin embargo, la DPCP y el SABDE son sensibilizadores tópicos, cuyo mecanismo exacto para el crecimiento del cabello en la alopecia areata no está claramente establecido. Se han sugerido mecanismos terapéuticos, como el efecto inmunomodulador, cambios en la proporción de linfocitos CD4+/CD8+, inhibición de linfocitos T inducida por citoquinas, entre otras. (107,108)

La tasa de regeneración del cabello tras el uso de inmunoterapia tópica es de 74.6% en pacientes con alopecia areata, observando una recurrencia del 49% en pacientes que no recibieron tratamiento de mantenimiento. (107)

Asimismo, en el caso de pacientes con alopecia severa, como la alopecia areata total o universal, es posible utilizar terapias sistémicas. El 80% de los casos responden a la administración triamcinolona 40 mg/mes por vía intramuscular o prednisona o dexametasona oral administradas en dosis escalonadas durante 6-8 semanas. Sin embargo, los glucocorticoides tópicos no suelen utilizarse debido a sus potenciales efectos adversos. De igual forma, en un tercio de los pacientes que responden a estos fármacos recaen un año después del tratamiento. Otras terapias sistémicas utilizadas recientemente incluyen el metotrexato, ciclosporina, azatioprina y etanercept, cuyas respuestas clínicas son variables. (106,107)

Hoy en día, diversos tratamientos para la alopecia areata continúan bajo investigación, estos incluyen el plasma rico en plaquetas, IL-2 recombinante, hidroxicloroquina, inhibidores de JAK (tofacitinib), simvastatina con ezetimiba y láser excimer. (107)

Según una serie de casos publicada por Scollan M et al., en la cual 9 pacientes desarrollaron alopecia areata posterior a la administración de Moderna y Pfizer, se prescribió citrato de tofacitinib 5-10 mg dos veces al día en 6 pacientes. A 2 pacientes se les administró triamcinolona intralesional y en el paciente restante aún continuaba pendiente el uso de tofacitinib. Tres de los pacientes mostraron focos de crecimiento de cabello en evaluaciones posteriores. (71)

4.1.4.2 Reactivación de Herpes zóster

La opción más adecuada es iniciar el tratamiento en un plazo de 72 horas desde el inicio de las lesiones cutáneas, pero el inicio 7 días después también resulta beneficioso. El aciclovir, el famciclovir y el valaciclovir están aprobados por la FDA para el tratamiento del herpes zóster en personas inmunocompetentes, y disminuyen la gravedad y el dolor. El aciclovir intravenoso está indicado para el tratamiento del zóster en pacientes inmunodeprimidos o con complicaciones importantes. (109)

Usualmente se recomienda el tratamiento con aciclovir 800 mg por vía oral, 5 veces al día por 7-10 días, famciclovir 500 mg por vía oral, 3 veces al día por 7 días o valaciclovir 1 g por vía oral, 3 veces al día por 7 días. (109)

En pacientes con dolor leve se recomienda utilizar analgésicos como paracetamol e ibuprofeno. En pacientes con dolor severo, los analgésicos opioides son una buena opción.

La lidocaína tópica y los bloqueadores nerviosos son efectivos. Además, las lociones con calamina pueden resultar útiles en lesiones abiertas para reducir el dolor y el prurito. (110)

Para el dolor postherpético leve se recomienda antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol, solos o en combinación con analgésicos opioides como la codeína o el tramadol. La capsaicina tópica también podría brindar alivio al dolor. Por otra parte, los pacientes con dolor moderado a severo pueden manejarse con periodos cortos de analgésicos opioides fuertes como la oxycodona o morfina. En caso de que estos no sean efectivos, pueden brindarse antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina o anticonvulsivantes como gabapentina o pregabalina. (110)

Posterior a la vacunación con Pfizer/BioNTech, Gronbeck et al., informó acerca de 7 casos de pacientes que presentaron herpes zóster, de ellos, 3 fueron tratados con aciclovir por 1 semana, 2 con valaciclovir durante 1 semana, 1 paciente no recibió tratamiento alguno y el último recibió tratamiento antiviral sistémico. De igual forma, Sun et al., reportó tratamiento con valaciclovir oral. (5,6)

Por otro lado, Lee et al., mostró un caso de herpes zóster posterior a la vacunación con Moderna el cual es tratado con valaciclovir, gabapentina oral, oxycodona y lidocaína al 4% tópica para aliviar el dolor. Además, reportó un caso posterior a la vacunación con Pfizer/BioNTech tratado también con valaciclovir, gabapentina oral y lidocaína al 4%. (111)

Asimismo, Ayatollahi et al., realizó la revisión de 7 casos de herpes zóster posterior a la vacunación con Pfizer/BioNTech y 14 casos posterior a Moderna, todos ellos tratados con valaciclovir oral. (67)

4.1.4.3 Pitiriasis rosada

El tratamiento de la pitiriasis rosada usualmente no es específico debido a que desaparece de manera espontánea. Pueden aplicarse polvos inertes o coloides y recomendar jabones suaves o sustitutos de jabón como el glicerolado neutro de almidón, lociones con mentol y fenol u óxido de zinc, o cualquier emoliente. (64)

Si se administra aciclovir se pueden usar dosis de 400-800 mg 5 veces al día por una semana. En caso de presentar síntomas intensos se puede aplicar ganciclovir, corticoesteroides tópicos o un antihistamínico por vía oral. Se puede utilizar dapsona o diaminodifenilsulfona (DDS). (64)

Se ha observado que la utilización de fototerapia con luz ultravioleta B, con exposiciones diarias en dosis que producen eritema por 5-10 días existe mejoría del prurito y de la dermatosis. De igual forma con dosis bajas de UVA-1, iniciando con 10-20 J/cm y aumentando a 30 J/cm, 2-3 veces a la semana. (64)

En cuanto a la pitiriasis rosada posterior a la vacunación contra COVID-19, Ayatollahi et al., mostró 8 pacientes con esta reacción, posterior a la aplicación de la vacuna Pfizer/BioNTech, de las cuales, 1 fue leve y autolimitada, 3 mejoraron en el transcurso de 2-3 semanas sin tratamiento y el resto mejoró con antihistamínicos y corticosteroides tópicos. (67)

Por otra parte, Gronbeck et al., citó un estudio en donde se mencionaron 20 pacientes femeninos y 40 pacientes masculinos con pitiriasis rosada posterior a la vacunación con Pfizer/BioNTech, los cuales recibieron tratamiento con corticosteroides tópicos y una combinación de doxiciclina y bilastina. De igual manera, Larson et al., incluyó en su estudio una paciente femenina que presentó lesiones tipo pitiriasis rosada posterior a la vacunación con Moderna y fue tratada con corticosteroides tópicos. (6,63)

Además, Kroumpouzou et al., citó una serie de estudios en donde los casos de pitiriasis rosada fueron tratados con corticosteroides tópicos y orales, antihistamínicos orales, analgésicos, antibióticos como doxiciclina, y emolientes. (70)

4.1.4.4 Eritema nodoso

Para el tratamiento del eritema nodoso se recomienda el reposo en cama, el vendaje de compresión y elevación de las piernas. Debido a su autolimitación, usualmente el manejo es sintomático. En algunos casos se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos como la indometacina 100-150 mg/día, naproxeno 500 mg/día, ibuprofeno o ácido acetilsalicílico. En caso de lesiones persistentes se utiliza yoduro de potasio 400-900 mg/día. Rara vez se utilizan glucocorticoides como prednisona 40 mg/día, colchicina 0.6-1.2 mg dos veces al día o hidroxiquina 200 mg dos veces al día. (64)

En casos de nódulos recalcitrantes, se recomienda acetónido de triamcinolona 5 mg/ml intralesional, inyectado en el centro de una lesión inflamada. (112)

Alzoabi et al., realizó un reporte de caso en donde el paciente desarrolló nódulos subcutáneos eritematosos, dolorosos en el miembro inferior izquierdo posterior a la vacunación con Pfizer/BioNTech, se le realizó biopsia tipo punch, la cual confirmó el diagnóstico y se brindó tratamiento únicamente con ibuprofeno 600 mg cada 12 horas por 2 semanas y presentó recuperación completa después de 4 semanas. (113)

4.1.4.5 Penfigoide ampollar

El propósito del tratamiento para el penfigoide ampollar es detener nuevas lesiones, curar las existentes y controlar el prurito. Idealmente cada paciente debe ser individualizado de acuerdo con sus comorbilidades y la habilidad para cumplir el tratamiento para prevenir complicaciones, así como el aumento de morbilidad y mortalidad. Un estudio demostró que el propionato de clobetasol brinda un control efectivo en la enfermedad moderada. (114)

En general, el manejo debe ser multidisciplinario. Se debe administrar corticosteroides sistémicos como prednisona o prednisolona a 1 mg/kg/día con dosis de mantenimiento hasta de 10 mg/día. Algunas veces es necesario agregar inmunosupresores como azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, ciclosporina A o micofenolato de mofetilo. (64)

Actualmente, se han introducido también corticosteroides tópicos potentes como el propionato de clobetasol a 40 g/día lo cual reduce los efectos adversos y la hospitalización. Sin embargo, puede resultar costoso si se trata de una forma extensa por lo que otras alternativas como dapsona o diaminodifenilsulfona, tetraciclinas, eritromicina, nicotinamida o rituximab pueden ser opción. (64)

Larson et al., mostró en su estudio dos casos de pacientes con penfigoide ampollar, uno de ellos posterior a la vacunación con Pfizer/BioNTech que fue tratado con prednisona, corticosteroides tópicos, doxiciclina, niacinamida y antihistamínicos. El segundo caso fue tratado con prednisona oral y corticosteroides tópicos, siendo posterior a la vacunación con Moderna. (63)

Asimismo, Kong et al., informó acerca de un caso de penfigoide ampollar con algunas características de síndrome de Stevens Johnson, el cual fue tratado con ibuprofeno y dosis altas de prednisona. Además, las ampollas fueron drenadas y se le aplicó pomada de mupirocina con vaselina para el cuidado de las lesiones. (85)

4.1.4.6 Síndrome de Stevens Johnson

Cuando el síndrome es limitado este puede dejarse sin tratamiento para que evolucione naturalmente. Pero de preferencia se debe continuar con la hospitalización, con asepsia y control de líquidos y electrolitos y control de la temperatura con medios físicos. (64)

En algunos casos, si se encuentra una infección agregada, se debe administrar antibióticos y en caso de presentar prurito, antihistamínicos. En pacientes seleccionados de dermatosis grave o que ponga en peligro la vida se pueden utilizar corticosteroides orales como prednisona de 40-60 mg/día con reducción progresiva. En adultos se ha agregado el tratamiento con inmunomoduladores como la inmunoglobulina intravenosa de 0.5-0.75 g/kg/día por 4 días. (64)

A nivel de las lesiones, se deben conservar limpias, drenar las ampollas, eliminar las costras y aplicar fomentos o baños con antisépticos como sulfato de cobre 1/1000 o con acetato de aluminio, seguido de polvos secantes estériles como el talco. En algunos casos se colocan membranas como hidrocoloides. Por otro lado, el cuidado ocular es importante y consiste en limpieza con solución salina y aplicación de antibiótico y corticosteroides en gotas, además de metilcelulosa o lágrimas artificiales para evitar la sequedad de las mucosas y

prevenir efectos secundarios como sinequias o ceguera. Las mucosas orales deben limpiarse también con solución salina o bicarbonatada con desbridamiento de lesiones. (64)

Kroupouzou et al., reportó un caso posterior a la aplicación de AstraZeneca el cual recibió tratamiento con ciclosporina, asimismo presentó otro caso posterior a la vacunación con Pfizer/BioNTech el cual fue manejado con corticosteroides orales, etanercept y cuidados multidisciplinarios. (70)

4.1.4.7 Psoriasis

El tratamiento contra psoriasis debe elegirse, dependiendo de cada persona, entre fármacos tópicos, sistémicos y fototerapia. De igual manera, este se individualiza según la extensión de la enfermedad, los efectos en la calidad de vida del paciente, y los efectos beneficiosos y adversos probables de los tratamientos específicos. La enfermedad se categoriza en dos grupos, psoriasis leve o moderada y psoriasis severa, dependiendo de la severidad clínica de las lesiones, el porcentaje de la superficie corporal afectada y la calidad de vida del paciente. La gravedad de la enfermedad clínica y la respuesta al tratamiento se clasifican a través de puntuaciones como PASI (índice de la severidad del área de psoriasis). (115,116)

La psoriasis de leve a moderada puede tratarse por vía tópica con una combinación de glucocorticoides, análogos de la vitamina D y fototerapia. En estos casos, el tratamiento de elección son los corticoides tópicos. También se utilizan en zonas en donde otros fármacos tópicos pueden causar irritación, como los pliegues y genitales. A pesar de sus presentaciones variadas, la pomada es la más eficaz. Se ha comprobado que la remisión se consigue en el 70% de los pacientes tras 3-4 semanas de aplicar dipropionato de betametasona al 0.05% cada 12 horas o propionato de clobetasol al 0.05% una vez al día. El tratamiento de mantenimiento, aplicando los corticoides cada 3-4 días o únicamente los fines de semana, puede conseguir la remisión de las lesiones durante 4-5 meses y la reducción del riesgo de efectos secundarios. En casos de psoriasis vulgar y psoriasis del cuero cabelludo, se utiliza mometasona al 0.1%, propionato de fluticasona al 0.005%, prednicarbato al 0.25% y aceponato de metilprednisolona al 0.1%, estos fármacos están disponibles en pomada, ungüento y loción, se aplican una vez al día, tienen menor absorción a nivel sistémico e inducen una menor cantidad de efectos adversos a nivel del eje hipotálamo-hipofisario. (115-117)

Los análogos de la vitamina D3 se encuentran disponibles desde la década de los 90. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la proliferación epidérmica para la posterior producción de una diferenciación normal mediante un aumento de la formación de la cubierta queratinizada y la activación de la transglutaminasa. De igual manera, estos

compuestos inhiben ciertas funciones de los neutrófilos. El calcipotriol se aplica 2 veces al día, el cual es un derivado de la vitamina D cuya eficacia es similar a la de un corticoide de potencia moderada. Sin embargo, tiende a provocar irritación, eritema, dolor o prurito en pliegues, genitales y cara en 20% de los casos. En el caso de psoriasis del cuero cabelludo, esto puede utilizarse en loción. Por otro lado, el tacalcitol tiene eficacia similar a los corticoides potencia media-alta y la ventaja de no producir atrofia, telangiectasias, ni estrías. Se ha demostrado que es menos irritante que el calcipotriol, por lo que puede aplicarse en cara y pliegues. Puede combinarse con PUVA o UVB. (116,117)

Los retinoides tópicos como el tazaroteno al 0.1 y 0.5%, cuyo mecanismo de acción consiste en unirse selectivamente al receptor del ácido retinoico (RAR) β y al RAR γ . Este fármaco se comercializa en forma de gel, se aplica 1 vez al día (40 mg/semana) y su eficacia es similar a los corticoides tópicos más potentes. Elimina las lesiones en un 50-70% de los pacientes y se caracteriza por su efecto rápido y mantenido, ya que se reporta una duración de hasta 12 semanas tras finalizar el tratamiento. Sin embargo, es menos eficaz en cuanto a la reducción del eritema en comparación con los corticoides tópicos. (116,117)

Por el contrario, la psoriasis de moderada a severa requiere tratamiento sistémico. Dentro de los tratamientos sistémicos más utilizados se encuentran el metotrexato, la ciclosporina, los retinoides (acitretina), inmunomoduladores dirigidos (adalimumab, secukinumab, etanercept, infliximab, ustekinumab) e inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (apremilast). (115,116)

Anh Tran TN, et al., realizó una compilación de 9 casos de psoriasis de nueva aparición tras la administración de la primera y segunda dosis de Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca. Este análisis consistió en 9 pacientes, quienes recibieron tratamientos variados según el tipo de psoriasis que presentaron. Se administró acitretina 25 mg y ixekizumab a un paciente masculino de 89 años con psoriasis clásica tras la vacunación con Moderna, con afección del 60% de superficie de área corporal, cuyas lesiones resolvieron. La resolución también ocurrió tras la administración de esteroides tópicos asociados a acitretina 20 mg en una paciente de 66 años que desarrolló psoriasis pustular tras la vacunación con AstraZeneca. Se observó una mejoría significativa y respuesta adecuada en dos pacientes de 23 y 65 años, a quienes se les administró Pfizer/BioNTech y AstraZeneca, respectivamente. Los pacientes desarrollaron psoriasis en placas y guttata, para lo cual se administró calcipotriol tópico más betametasona en el primer caso, y apremilast, antihistamínicos y emolientes en el segundo. Los reportes de caso no reportaron la evolución tras el tratamiento en el resto de los pacientes. (118)

4.1.4.8 Eritema pernio

El manejo del eritema pernio se centra en medidas para minimizar la exposición al frío. Sin embargo, también es posible utilizar la terapia farmacológica, la cual incluye corticoides tópicos y nifedipina. (119)

Sin embargo, los pacientes que no mejoran con medidas conservadoras pueden beneficiarse del tratamiento con nifedipina. Este fármaco es un bloqueador de los canales de calcio con propiedades vasodilatadoras. La dosis estándar para el tratamiento de estas lesiones es de 20 mg tres veces al día. Como cualquier fármaco, la nifedipina presenta efectos adversos, dentro de los más comunes se encuentran el enrojecimiento, edema periférico, náuseas, acidez estomacal y mareos o aturdimiento. (120)

De igual manera, se ha reportado el uso de otras terapias, como inyecciones de corticosteroides intralesional, prednisona oral, prazosin, aumento de peso en pacientes con bajo peso, pentoxifilina, nicotinamida, minoxidil tópico, pasta de nitroglicerina y tacrolimus tópico. (120)

Se han reportado muy pocos casos de eritema pernio posterior a la vacunación contra COVID-19. Por ejemplo, la Asociación Británica de Dermatólogos, reportó un caso de un paciente masculino de 64 años quien consultó por eritema pernio en los dedos de ambos pies tras la administración de la segunda dosis de Pfizer/BioNTech. Debido a que el paciente se encontraba estable, fue dado de alta con pomada de clobetasol al 0.05%, aplicada sobre los dedos afectados. De igual manera, Kha C, et al., publicó un reporte de caso de una paciente femenina de 70 años con lesiones sugestivas de eritema pernio en los 5 dedos de la mano izquierda tras la primera dosis de Pfizer/BioNTech. La paciente fue tratada con pomada de clobetasol al 0.05%, aplicada dos veces al día. En la visita de seguimiento a las 2 semanas de iniciar el tratamiento, la resolución del eritema pernio fue completa. Sin embargo, una lesión similar en la mano izquierda ocurrió 3 días después de recibir la segunda dosis de Pfizer/BioNTech, la cual resolvió por completo tras la aplicación tópica de esteroides. Es importante mencionar que el lugar de la inyección fue en el brazo izquierdo en ambos casos. (101,121)

3.2 Resumen del tratamiento de las reacciones cutáneas posterior a la vacunación contra COVID-19

En la tabla 5 se presenta un resumen de los distintos manejos que se han realizado en cada una de las reacciones cutáneas posteriores a la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca.

Tabla 5. Tratamiento de las reacciones cutáneas posterior a la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca contra COVID-19.

Reacción cutánea posterior a la vacunación contra COVID-19.	Tratamiento brindado a los pacientes que desarrollaron reacciones cutáneas posterior a la vacunación contra COVID-19.
Reacciones locales en el sitio de inyección y reacciones locales retardadas del sitio de inyección.	Hielo local, corticosteroides tópicos y orales (prednisona), antihistamínicos orales, antibióticos (cefalexina) y analgésicos (NSAIDS, paracetamol). (5,6,63,70)
Urticaria (difusa con o sin edema)	Epinefrina intramuscular e intravenosa, corticosteroides tópicos y oral (metilprednisolona), antihistamínicos orales (difenhidramina), analgésicos, antibióticos (dapsona) y baños con bicarbonato. (5,6,63,70)
Eritema multiforme	Antihistamínicos orales, corticosteroides tópicos y orales. (5,70)
Alopecia Areata	Citrato de tofacitinib 5-10 mg dos veces al día y triamcinolona intralesional. (71)
Herpes Zóster	Aciclovir por 1 semana, valaciclovir por 1 semana, gabapentina, oxicodona y lidocaína al 4% tópica. (5,6,67,111)
Pitiriasis rosada y erupciones tipo pitiriasis rosada	Corticosteroides orales y tópicos, combinación de doxiciclina y bilastina, antihistamínicos orales, analgésicos, antibióticos como doxiciclina y emolientes. (6,63,67,70)
Eritema nodoso	Ibuprofeno 600 mg cada 12 horas por 2 semanas. (113)
Penfigoide ampollar	Prednisona oral, corticosteroides tópicos, doxiciclina, niacinamida y antihistamínicos. (63) Ibuprofeno, dosis altas de prednisona, drenaje de ampollas y pomada de mupirocina con vaselina. (85)
Síndrome de Stevens Johnson	Cuidados generales y terapia inmunosupresora con ciclosporina, etanercept, corticosteroides orales y cuidados multidisciplinarios. (70)
Psoriasis	Acitretina 20-25 mg, ixekizumab, betametasona tópica, calcipotriol tópico, apremilast, emolientes, antihistamínicos. (118)
Eritema pernio	Pomada de clobetasol al 0.05%, aplicada dos veces al día, esteroides tópicos. (101,121)

Fuente: Elaboración propia a partir de fuentes referidas en la tabla.

CAPÍTULO 5. ANÁLISIS.

A lo largo de la pandemia por COVID-19 se desarrolló una variedad de vacunas con la finalidad de reducir la mortalidad. Como se mencionó al inicio de este trabajo, en la actualidad existen 8 vacunas aprobadas para uso de emergencia por la OMS y la FDA. Entre las de principal interés para esta investigación se encuentran las vacunas Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca, debido a que son las más aplicadas a nivel mundial y nacional.

Como se ha dicho previamente, a pesar de que Sputnik V demostró alta seguridad y eficacia, aún no ha sido aprobada por la OMS y la EMA y por esta razón, las reacciones a esta vacuna no forman parte de la presente revisión. El sitio oficial de Sputnik V reporta que el 94% de los efectos adversos fueron leves, dentro de los cuales se incluyen las reacciones locales en el sitio de inyección. No se reportaron alergias severas ni casos de shock anafiláctico. En marzo de 2022, en Guatemala se realizó un análisis jurídico para suspender el contrato de compra a Rusia de la vacuna Sputnik V, debido a problemas en el traslado del biológico en ese momento. De igual manera, la información con respecto a las reacciones cutáneas que esta provoca es escasa, debido a un probable subregistro o a que los reportes no se proporcionan al público en general. (3,16,48)

Por el contrario, se han reportado una gran variedad de reacciones adversas posteriores a la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca contra COVID-19, siendo las reacciones cutáneas unas de las más desconocidas por el personal médico de primera línea. Se revisaron 7 metaanálisis, 6 series de casos y 4 reportes de casos, publicados desde inicios de la vacunación en 2020 hasta junio de 2022, los cuales cumplieron los criterios de selección. Estos artículos, se enfocan en reportar casos de reacciones dermatológicas tras la vacunación contra COVID-19. Se recopiló información acerca de la edad y sexo de los afectados, así como el tiempo de manifestación de la lesión a partir de la vacunación. Hasta el momento, las reacciones cutáneas más comúnmente descritas de mayor a menor han sido: reacciones locales en el sitio de inyección, reacciones locales tardías o retardadas, herpes zóster, eritema multiforme y erupciones morbiliformes, urticaria, pitiriasis rosada y erupciones tipo pitiriasis rosada, penfigoide ampollar, eritema pernio, alopecia areata, psoriasis, eritema nodoso y síndrome de Stevens-Johnson.

En la tabla 6 se presentan las reacciones cutáneas de los estudios incluidos en esta revisión; en estos se reportó un total de 1,902 personas con reacciones cutáneas. De los 17 estudios, 41.18% (n=7) son metaanálisis, 35.29% (n=6) son series de casos y 23.53% (n=4) son reportes de caso. Debido a que los metaanálisis incluyen series de casos y estos no especifican el total de vacunados de los cuales se obtuvieron los casos, no fue posible calcular

el porcentaje de reacciones cutáneas posteriores a la vacunación, al no contar con el total de población vacunada en todos los estudios.

En la tabla 6 se identificó que las reacciones cutáneas reportadas con mayor frecuencia tras la vacunación contra COVID-19, son las reacciones locales en el sitio de inyección, con 47% (894 casos), seguidas de las reacciones locales tardías o retardadas con un 28.71% (546 casos). Por otro lado, las reacciones cutáneas reportadas con menor frecuencia son psoriasis con 0.42% (8 casos), eritema nodoso con 0.21% (4 casos) y Síndrome de Stevens Johnson 0.16% (3 casos).

Asimismo, en los estudios revisados, las reacciones cutáneas notificadas posteriores a la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca reportaron un total de 678 pacientes femeninas y 131 masculinos, en la más de la mitad de los reportes de casos, no se especificó el sexo de los participantes (1093 casos). (Tabla 6).

En cuanto a la edad, la mayoría de las reacciones se presentaron en adultos (entre los 27 y 59 años) y adultos mayores (60 años o más). Los adultos jóvenes (mayores a 18 años) fueron afectados con una menor frecuencia. El penfigoide ampollar inducido por la vacunación contra COVID-10 predominó en pacientes mayores a los 42 años. Con respecto a los pacientes que desarrollaron psoriasis, únicamente una persona pertenecía al grupo de los adultos jóvenes; mientras que los 7 casos restantes pertenecían a adultos mayores. (Tabla 6).

De igual manera, como se observa en la tabla 6, el tiempo de manifestación de las lesiones cutáneas, varió, dependiendo del tipo de reacción. Las reacciones locales en el sitio de inyección y las lesiones urticariales tuvieron una aparición más aguda, ya que en su mayoría se presentaron durante las primeras 24 horas posteriores a la vacunación. Por el contrario, las reacciones locales tardías se manifestaron, en promedio, 5 días después. En cuanto al resto de las reacciones cutáneas, el tiempo de aparición fue variable; por ejemplo, la alopecia areata se manifestó hasta 1 o más semanas posteriores a la vacunación, las lesiones sugestivas de psoriasis fueron evidentes hasta 10 días después. El herpes zóster, pitiriasis rosada, eritema nodoso, penfigoide ampollar y eritema pernio, pueden manifestarse desde pocos días hasta semanas después de la administración de la vacuna.

Tabla 6. Reacciones cutáneas inducidas por la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca contra COVID-19 según su número de casos, tiempo de manifestación después de la vacunación, sexo y grupo etario más afectados.

Estudio	Número de casos por sexo			Edad	Tiempo de manifestación desde la vacunación	Total de reacciones reportadas
	F	M	NE			
Reacciones locales en el sitio de inyección (n= 894, 47.00%)						
Gronbeck et al. (6)	436	52	187	20-67	NE	675
Sun et al. (5)			202	NE	1 día	202
Ayatollahi et al. (67)			4	NE	1-12 días	4
Kroumpouzou et al. (70)	1			NE	1 día	1
Vaccaro et al (122)			12		4-12 horas	12
Subtotal	437	52	405			894
Urticaria (n= 93, 4.89%)						
Larson et al. (63)	1			35	<24 horas	1
McMahon et al. (14)			2	47,68	<24 horas	2
Sun et al. (5)			15	NE	1 minuto-3 días	15
Kroumpouzou et al. (70)	14	2	59	NE	11 minutos-21 días	75
Subtotal	15	2	76			93
Eritema multiforme/ erupciones morbiliformes (n=112, 5.84%)						
McMahon et al. (79)			3	50-85	NE	3
Sun et al. (5)	2		41	NE	2 minutos-3 días	43

Estudio	Número de casos por sexo			Edad	Tiempo de manifestación desde la vacunación	Total de reacciones reportadas
	F	M	NE			
Burlando et al. (69)		1		NE	NE	1
Gronbeck et al. (6)		2		30,55	NE	2
Kroumpouzou et al. (70)	21	5	36	NE	2 minutos- 10 días	62
Subtotal	23	8	80			111
Reacciones locales tardías (n=546, 28.71%)						
Gronbeck et al. (6)	102	14	16	20-89	NE	132
Larson et al. (63)	1	1		71,95	1 semana	2
McMahon et al. (14)			2	27-35	NE	2
Sun et al. (5)			235	NE	5-10 días	235
Kroumpouzou et al (70)	43	2	130	NE	1-10 días	175
Subtotal	146	17	383			546
Reacciones cutáneas adversas raramente reportadas						
Alopecia areata (n=11, 0.58%)						
Essam et al (72)	1			32	2 días	1
Scollan et al (71).	5	4		15-62	2 días- 4 meses	9
Gallo et al. (73)		1		31	3 semanas	1

Estudio	Número de casos por sexo			Edad	Tiempo de manifestación desde la vacunación	Total de reacciones reportadas
	F	M	NE			
Subtotal	6	5	0			11
Reactivación de herpes zóster (n=131, 6.89%)						
McMahon et al. (14)			3	29-78	NE	3
Ayatollahi et al (67)			31	NE	4-38 días	26
Kroupouzou et al (70)	17	12	68	NE	2-20 días	97
Subtotal	17	12	102			131
Pitiriasis rosada (n=50, 2.63%)						
Larson et al. (63)	1			29	1 semana	1
McMahon et al. (14)			8	41-82	NE	8
Sun et al. (5)			2	NE	1 y 7 días	2
Ayatollahi et al (67)	1	1	1	20-40	2-21 días	3
Kroupouzou et al (70)	11	5	20	NE	6-22 días	36
Subtotal	13	6	31			50
Eritema nodoso (n=4, 0.21%)						
Juddoo et al. (80)	1			39	48 horas	1
Maranini et al. (82)	1	1		51-59	7-10 días	2

Estudio	Número de casos por sexo			Edad	Tiempo de manifestación desde la vacunación	Total de reacciones reportadas
	F	M	NE			
Chahed et al (123)	1			15	6 días	1
Subtotal	3	1	0			4
Penfigoide ampollar (n= 39, 2.05%)						
Larson et al. (63)		2		76-84	2-3 semanas	2
McMahon et al. (14)			12	42-97	NE	12
Kroumpouzou et al (70)		4		71-86	3-17 días	4
Maronese et al. (84)	9	12		56-91	3-75 días	21
Subtotal	9	18	12			39
Síndrome de Stevens Johnson (n=3, 0.16%)						
McMahon et al. (14)			1	46	NE	1
Kroumpouzou et al (70)	1	1		60	3-5 días	2
Subtotal	1	1	1			3
Psoriasis (n=8, 0.42%)						
Anh Tran et al. (118)	4	4		23-89	2-30 días	8
Subtotal	4	4	0			8

Estudio	Número de casos por sexo			Edad	Tiempo de manifestación desde la vacunación	Total de reacciones reportadas
	F	M	NE			
Eritema Pernio/Lesiones tipo sabañón (n=12, 0.63%)						
McMahon et al. (14)			3	22-66	NE	3
Sun et al. (5)	1	1		NE	2-3 días	2
Ayatollahi et al (67)	2	3		41-53	1-12 días	5
Kroumpouzou et al (70)	1	1		46,55	5 días- 2 semanas	2
Subtotal	4	5	3			12
TOTAL	678	131	1093			1902

NE: no específica; F= femenino; M= masculino.

Fuente: Elaboración propia a partir de las referencias incluidas en la tabla.

Del total de reacciones cutáneas incluidas en esta revisión (N= 1,902), 1062 casos (55.83%) se notificaron tras la vacunación con Pfizer/BioNTech, tal como se evidencia en la tabla 7. La vacuna con menor reporte de casos ha sido AstraZeneca con 92 casos (4.84%). En cuanto a las reacciones más reportadas según la vacuna aplicada, las reacciones locales en el sitio de inyección fueron reportadas en su mayoría, después de la vacunación con Pfizer/BioNTech con un total de 636 casos (59.89%); las reacciones locales tardías, fueron más frecuentes tras la vacunación con Moderna (51.20%) y la urticaria fue la reacción cutánea más reportada después de la aplicación de AstraZeneca con un total de 24 casos (26.09%). (Tabla 7)

Tabla 7 Reacciones cutáneas descritas según vacuna aplicada

Reacciones cutáneas	Pfizer/BioNTech (55.83%)		Moderna (39.33%)		AstraZeneca (4.84%)		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Reacciones locales en el sitio de inyección	636	59.89	246	32.89	12	13,04	894	47.00
Urticaria	41	3.86	28	3.74	24	26,09	93	4.89

Reacciones cutáneas	Pfizer/BioNTech (55.83%)		Moderna (39.33%)		AstraZeneca (4.84%)		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Eritema multiforme/ erupciones morbiliformes	63	5.93	37	4.95	11	11,96	111	5.84
Reacciones locales tardías	143	13.47	383	51.20	20	21,74	546	28.71
Reacciones cutáneas adversas raramente reportadas								
Alopecia areata	7	0.66	3	0.40	1	1.09	11	0.58
Herpes Zóster	92	8.66	28	3.74	11	11.96	131	6.89
Pitiriasis rosada y erupciones tipo pitiriasis rosada	35	3.30	9	1.20	6	6.52	50	2.63
Eritema nodoso	2	0.19	1	0.13	1	1.09	4	0.21
Penfigoide ampollar	29	2.73	8	1.07	2	2.17	39	2.05
Síndrome de Stevens-Jhonson	1	0.09	1	0.13	1	1.09	3	0.16
Psoriasis	3	0.28	2	0.27	3	3.26	8	0.42
Eritema pernio/Lesiones tipo sabañón	10	0.94	2	0.27			12	0.63
Total	1062	100	748	100	92	100	1902	100%

Fuente: Elaboración propia a partir de las referencias incluidas en la tabla 6.

A lo largo de la pandemia, se ha establecido que algunos componentes de las vacunas contra COVID-19 cuentan con potencial alergénico, tal es el caso del polietilenglicol, polisorbato 80, trometamina, entre otros. Sumado a esto, se han reportado diversos patrones de reacciones cutáneas tras la vacunación contra COVID-19, entre ellos se encuentran las reacciones de hipersensibilidad tipo I y IV, reacciones mediadas por autoinmunidad, angiopatías funcionales y reactivación de condiciones virales. (87,88)

Se cree que las reacciones locales en el sitio de inyección y las reacciones locales retardadas se deben a respuestas mediadas por células T a un componente de las vacunas. En el caso del Síndrome de Stevens Johnson, existe la hipótesis de una respuesta de las células T CD8+ contra las células epidérmicas posterior a la expresión de los antígenos de la vacuna. Además, se cree que las vacunas generan un estado de inmunidad alterada dando a lugar a reacciones como la pitiriasis rosada y erupciones de tipo pitiriasis rosada. En cuanto a la reactivación del herpes zóster, se piensa que la respuesta inmune contra la proteína S de la vacuna podría distraer el control mediado por células de otro virus latente. Mientras que el eritema pernio se cree que es causado por microangiopatía inducida por la vacunación. Por otro lado, las reacciones de urticaria se podrían asociar a reacciones mediadas por IgE, debido a los componentes inactivos de la vacuna. Por último, las lesiones vesiculoampollosas, como

el pénfigo, son causadas por reacciones cruzadas entre el anticuerpo de la proteína de spiga del SARS-COV-2 y las proteínas tisulares. Es importante reconocer que todas las hipótesis postuladas acerca de los posibles mecanismos inmunológicos por los que las reacciones cutáneas se han reportado posterior a la vacunación contra COVID-19 deben ser más estudiadas y comprobadas por medio de biopsias y procesos de inmunohistoquímica. (70)

Una vez que las dermatosis cutáneas producidas por la vacunación contra COVID-19 son diagnosticadas correctamente, su adecuada evolución depende del manejo oportuno que se les brinda. El tratamiento es individualizado según cada paciente, tipo de lesiones y gravedad de estas.

Es de vital importancia resaltar que al 11 de julio de 2022 se han aplicado más de 11 mil millones de dosis a nivel mundial, por lo que es posible observar que no es significativa la cantidad de reacciones cutáneas que se han reportado comparadas con la cantidad de personas que se han vacunado a nivel mundial. A esto debe sumarse el hecho de que las reacciones cutáneas más leves son las menos reportadas, ya que muchas veces son las esperadas tras la vacunación, por lo que el subregistro es de esperarse. Por el contrario, es más común que se notifiquen reacciones cutáneas raras. Sin embargo, las reacciones menos comunes como los casos de eritema multiforme y erupciones morbiliformes, pitiriasis rosada y erupciones tipo pitiriasis rosada, penfigoide ampollar, eritema pernio, alopecia areata, psoriasis, eritema nodoso y síndrome de Stevens-Johnson, corresponden a un pequeño porcentaje de las reacciones cutáneas reportadas después de la vacunación.

A medida que la vacunación continúe llegando a un mayor número de personas y se desarrollen nuevas generaciones de vacunas contra las nuevas variantes del SARS-CoV-2, es probable que los efectos secundarios cambien, ya sea que surjan nuevas reacciones cutáneas o que su frecuencia varíe.

Como pudo observarse, las reacciones cutáneas inducidas por la vacunación contra COVID-19 no son graves ni ponen en peligro la vida del paciente, por lo que es importante recalcar que las vacunas se deben continuar aplicando para reducir complicaciones y mortalidad por el SARS-CoV-2. De igual manera, casi todas las lesiones reportadas fueron transitorias y desaparecieron tras un manejo oportuno y adecuado. Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca han probado ser seguras y efectivas, las reacciones adversas raras y graves son poco frecuentes; por lo tanto, los beneficios de la vacunación siempre superarán los riesgos potenciales.

CONCLUSIONES

A pesar de las múltiples reacciones cutáneas posteriores a la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca contra COVID-19, los reportes de casos son escasos en comparación con la población completamente vacunada a nivel mundial. Por lo que se considera que la vacunación aporta más beneficios que riesgos potenciales; siendo necesaria para prevenir complicaciones producidas por el SARS-CoV-2.

Se ha reportado una variedad de reacciones adversas posteriores a la vacunación contra COVID-19 con vacunas Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca; las reacciones cutáneas descritas con mayor frecuencia son: reacciones locales en el sitio de inyección, reacciones locales tardías o retardadas, herpes zóster, eritema multiforme y erupciones morbiliformes, urticaria, pitiriasis rosada y erupciones tipo pitiriasis rosada, penfigoide ampollar, eritema pernio, alopecia areata, psoriasis, eritema nodoso y síndrome de Stevens-Johnson.

El tiempo de manifestación de las lesiones posteriores a la vacunación varía dependiendo del tipo de reacción. Las reacciones locales en el sitio de inyección y las lesiones urticariales presentan una aparición más aguda, durante las primeras 24 horas después de la vacunación. Las reacciones locales tardías se manifestaron, en promedio, 5 días después. En cuanto al resto de las reacciones cutáneas, el tiempo de aparición ha sido bastante variable desde días hasta semanas y en algunos casos, meses.

De los estudios que reportaron el sexo de los pacientes afectados por reacciones cutáneas inducidas por la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca; la mayoría (n=678) eran mujeres.

El rango de edad de pacientes afectados por reacciones cutáneas es muy amplio, y abarca, principalmente, desde los 27 a 59 años y adultos mayores de 60 años o más.

Pfizer/BioNTech, ha sido la vacuna contra COVID-19 con la que más reacciones cutáneas se han reportado con un 55.83% del total de casos y la vacuna con menos reportes es AstraZeneca con un 4.84%

Se ha mencionado que algunos componentes de las vacunas incluidas en esta revisión podrían inducir los mecanismos potenciales de las reacciones cutáneas posteriores a la vacunación contra COVID-19; entre los componentes que destacan están el polietilenglicol (PEG), polisorbato 80, trometamina o trometamol, entre otros. Estos actuarían activando varios mecanismos inmunológicos como las reacciones de hipersensibilidad tipo I y IV, reacciones mediadas por autoinmunidad, angiopatías funcionales y reactivación de

condiciones virales previas. Sin embargo, se necesitan más estudios para comprobar los potenciales mecanismos.

El tratamiento de las reacciones cutáneas inducidas por la vacunación contra COVID-19 es individualizado y depende de las características de cada paciente, del tipo de lesiones y de la gravedad de estas. En su mayoría, han sido manejadas con antihistamínicos, analgésicos y corticosteroides tópicos y orales. Algunos casos han requerido antibióticos y epinefrina.

RECOMENDACIONES

Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, incluir las reacciones cutáneas inducidas por la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca contra el COVID-19 en el “Informe de vigilancia de seguridad en vacunas,” dando a conocer las más comunes y su tiempo de manifestación, así como su frecuencia por sexo y grupo etario y el manejo oportuno de cada una de ellas para que el personal de primera línea sea capaz de realizar un diagnóstico oportuno y el reporte correspondiente de las mismas.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala, continuar la promoción de la investigación acerca de las actualizaciones en COVID-19 y su vacunación, para tener la información al alcance de la comunidad científica y de la población guatemalteca.

Al personal de atención primaria de salud, médicos generales y médicos internistas, se recomienda informarse de cada una de las reacciones inducidas por la vacunación contra COVID-19, principalmente las reacciones cutáneas que no han tenido la atención debida, para poder identificar, manejar, reportar y referir cada una de ellas individualizando cada caso. Asimismo, tomar en cuenta las vacunas que han tenido la mayoría de las reacciones cutáneas posterior a su aplicación para prestar especial atención a sus pacientes y hacer un diagnóstico correcto y oportuno.

A la población guatemalteca próxima a vacunarse, tomar en cuenta las reacciones cutáneas que pueden presentarse posterior a la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca para poder acudir al personal de salud en un momento oportuno y recibir el respectivo tratamiento y controles próximos, así como las recomendaciones para la/las siguientes dosis o refuerzos.

A la comunidad científica, continuar con las investigaciones acerca de las vacunas contra COVID-19 y sus reacciones para comprobar la relación causal entre la vacuna, sus componentes y la reacción cutánea producida.

A la comunidad encargada de la vigilancia epidemiológica, promover el reporte de las reacciones causadas por cualquiera de las vacunas contra COVID-19, incluyendo Sputnik V, en los países donde aún es administrada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khan M, Adil S F, Alkathlan H Z, Tahir M N, Saif S, Khan S T, et al. COVID-19: A global challenge with old history, epidemiology and progress so far. *Molecules* [en línea]. 2020 Dic [citado 29 Mayo 2022]; 26 (39): 1-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7795815/pdf/molecules-26-00039.pdf>
2. Paho.org. [en línea]. Washington DC: PAHO; 2022 Preguntas frecuentes: vacunas contra la COVID-19 [actualizado 22 Jun 2022, citado 12 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/vacunas-contra-covid-19/preguntas-frecuentes-vacunas-contra-covid-19>
3. Zimmer C, Corum J, Wee S L, Kristoffersen M. Coronavirus vaccine tracker. *The New York Times* [en línea]. Jun 2020 [citado 12 Jul 2022]; Coronavirus: [aprox 221 pant.] Disponible en: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>
4. Coronavirus Resource Center. COVID-19 map [en línea]. Maryland: Johns Hopkins University of Medicine. 2022 [actualizado 30 Jun 2022; citado 30 Jun 2022]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
5. Sun Q, Fathy R, McMahon D E, Freeman E. COVID-19 Vaccines and the skin: the landscape of cutaneous vaccine reactions worldwide. *Dermatol Clin* [en línea]. 2021 Oct [citado 29 Mayo 2022]; 39 (4): 653-673. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.det.2021.05.016>
6. Gronbeck C, Grant Kels JM. Attention all anti-vaccinators: the cutaneous adverse events from the mRNA COVID-19 vaccines are not an excuse to avoid them! *Clin Dermatol* [en línea]. 2021 Feb [citado 6 Jun 2022]; 39 (4): 674-687. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.05.027>
7. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Departamento de Epidemiología. Unidad de Vigilancia. Informe de vigilancia de seguridad en vacunas, campaña de vacunación contra COVID-19 en Guatemala. Guatemala: MSPAS, Ago 2021.
8. ----- . Informe de vigilancia de seguridad en vacunas, campaña de vacunación contra COVID-19 en Guatemala. Guatemala: MSPAS, Oct 2021.
9. da Rosa Mesquita R, Silva Junior L C, Santos Santana F M, Farias de Oliveira T, Campos Alcántara R, Monteiro Arnozo G, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr* [en línea]. 2021 Abr [citado 6 Jun 2022]; 133: 377-382. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01760-4>

10. Datosmacro.com. Guatemala - COVID-19 - Vacunas administradas [en línea]. Maryland: Johns Hopkins University. 2022 [actualizado 30 Jun 2022; citado 30 Jun 2022]. Disponible en: <https://datosmacro.expansion.com/otros/coronavirus-vacuna/guatemala>
11. Ball P. What the lightning-fast quest for COVID-19 vaccines means for other diseases. *Nature* [en línea]. 2021 Ene [citado 6 Jun 2022]; 589 (1): 16-18. Disponible en: <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-020-03626-1/d41586-020-03626-1.pdf>
12. Aguirre Morales N, Gómez Henao C, Calle A M, Cardona Villa R, Diez Zuluaga L S, Santamaría Salazar L C, et al. Reacciones adversas asociadas a vacunas contra la COVID-19. *Rev CES Med* [en línea]. 2021 Dic [citado 6 Jun 2022]; 35 (3): 230-243. Disponible en: <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.6282>
13. Barden LR, Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* [en línea]. 2021 Feb [citado 6 Jun 2022]; 384: 403-416. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>
14. McMahon DE, Kovarik CL, Damsky W, Rosenbach M, Lipoff J B, Tyagi A, et al. Clinical and pathologic correlation of cutaneous COVID-19 vaccine reactions including V-REPP: A registry-based study. *J Am Acad Dermatol* [en línea]. 2022 Ene [citado 29 Mayo 2022]; 88 (1): 113-121. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.09.002>
15. Holder J. Tracking coronavirus vaccinations around the world. *The New York Times* [en línea]. 11 Jul 2022 [citado 12 Jul 2022]; Coronavirus: [aprox. 11 pant.]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/interactive/2021/world/covid-vaccinations-tracker.html>
16. Sputnikvaccine.com [en línea] Rusia; The Gamaleya National Center, Russian Direct Investment Fund; 2020 [citado 20 Jul 2022] Clinical trials [aprox. 4 pant.]. Disponible en: <https://sputnikvaccine.com/about-vaccine/clinical-trials/#:~:text=Sputnik%20V%20guarantees%20robust%20humoral,V%20vaccines%20including%20elderly%20group.>
17. Habas K, Nganwuchu C, Shahzad F, Gopalan R, Haque M, Rahman S, et al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Expert Rev Anti Infect Ther* [en línea]. 2020 Ago [citado 14 Jul 2022]; 18 (12): 1201–1211. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2020.1797487>
18. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp (Barc)* [en línea]. 2020 Mar [citado 19 Jul 2022]; 221 (1): 55–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.001>

19. Rahman S, Villagomez Montero M T, Rowe K, Kirton R, Kunik FJ. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol* [en línea]. 2021 Mayo [citado 14 Jul 2022]; 14 (5): 601–621. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2021.1902303>
20. Shi Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B* [en línea]. 2020 [citado 14 Jul 2022]; 21 (5): 343–360. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1631/jzus.B2000083>
21. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Departamento de Epidemiología. [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2022. Situación de COVID-19 en Guatemala 2022 [actualizado 12 Jul 2022; citado 14 Jul 2022]. [aprox. 1 pant.]. Disponible en: <https://tablerocovid.mspas.gob.gt/tablerocovid/>
22. Forchette L, Sebastian W, Liu T. A comprehensive review of COVID-19 virology, vaccines, variants, and therapeutics. *Curr Med Sci* [en línea]. 2021 [citado 14 Jul 2022]; 41 (6): 1037–1051. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11596-021-2395-1>
23. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med* [en línea]. 2020 Dic [citado 14 Jul 2022]; 23 (2): 1-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jgm.3303>
24. Zhou B, Thao TT, Hoffmann D, Taddeo A, Ebert N, Labroussaa F, et al. SARS-CoV-2 Spike D614G change enhances replication and transmission. *Nature* [en línea]. 2021 Feb [citado 14 Jul 2022]; 592 (1): 122–127. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03361-1>
25. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* [en línea]. 2021 Abr [citado 14 Jul 2022]; 372 (6538): 1-9. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abg3055>
26. McIntosh K. COVID-19: epidemiology, virology, and virology. [en línea]. Waltham, MA: Uptodate; 2022 [citado 17 Jul 2022]; [aprox. 22 pant.]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?search=covid-19%20virology&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1305971586
27. Tegally H, Moir M, Everatt J, Giovanetti M, Scheepers C, Wilkinson E, et al. Emergence of SARS-CoV-2 Omicron lineages BA.4 and BA.5 in South Africa. *Nat Med* [en

- línea]. 2022 Jun [citado 15 Jul 2022]; 1-18. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01911-2>
28. Antezana Llaveta G, Arandia Guzmán J. SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. *Gac Med Bol* [en línea]. 2020 Dic [citado 15 Jul 2022]; 43 (2): 172–178. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/gmb/v43n2/v43n2a9.pdf>
29. Callejas Rubio JL, Aomar Millán I, Moreno Higuera M, Muñoz Medina L, López M, Ceballos Torres Á. Tratamiento y evolución del síndrome de tormenta de citoquinas asociados a infección por SARS-CoV-2 en pacientes octogenarios. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [en línea]. 2020 Jun [citado 15 Jul 2022]; 55 (5): 286–288. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2020.05.004>
30. Oran DP, Topol EJ. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic : A systematic review. *Ann Intern Med* [en línea]. 2021 Mayo [citado 15 Jul 2022]; 174 (5): 655–662. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/M20-6976>
31. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* [en línea]. 2020 Mayo [citado 15 Jul 2022]; 63 (5): 706–711. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11427-020-1661-4>
32. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA* [en línea]. 2020 Feb [citado 16 Jul 2022]; 323 (13): 1239–1242. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2762130>
33. Centers for Disease Control and Prevention [en línea]. Atlanta: CDC; 2022 Mayo [actualizado 27 Mayo 2022; citado 16 Jul 2022]. Clinical presentation [aprox. 5 pant.]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/clinical-considerations-presentation.html>
34. Annweiler C, Sacco G, Salles N, Aquino JP, Gautier J, Berrut G, et al. National french survey of coronavirus disease (COVID-19) symptoms in people aged 70 and over. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2021 Jun [citado 16 Jul 2022]; 72 (2): 490–494. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa792>
35. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *JEADV* [en línea]. 2020 Mayo [citado 16 Jul 2022]; 34 (5): e212–e213. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16387>

36. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez Jiménez P, Fernández Nieto D, Rodríguez Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* [en línea]. 2020 Abr [citado 16 Jul 2022]; 183 (1): 71–77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.19163>
37. McIntosh K. COVID-19: clinical features [en línea]. Waltham, MA: Uptodate; 2022 [citado 17 Jul 2022]; [aprox. 24 pant.]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=covid-19%20complications§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H4079606749&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1#H4079606749
38. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2022 Mayo [citado 18 Jul 2022]; 5: CD013665. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013665.pub3/full/es>
39. Caliendo AM, Hanson KE. COVID-19: diagnosis [en línea]. Waltham, MA: Uptodate; 2022 [citado 17 Jul 2022]; [aprox. 21 pant.]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis?search=covid-19%20diagn%C3%B3stico&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
40. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann Intern Med* [en línea]. 2020 Ago [citado 18 Jul 2022]; 173 (4): 262–267. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/M20-1495>
41. Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, Taylor M, Adriano A, Davenport C, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2021 Mar [citado 18 Jul 2022]; 3: CD013705. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013705.pub2>
42. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Informe de un grupo científico de la OMS. Ginebra: WHO; 2021.
43. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Guía de diagnóstico y manejo de pacientes sospechosos y confirmados de COVID-19. Guatemala: IGSS; 2022.
44. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and

- variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect* [en línea]. 2021 Oct [citado 29 Mayo 2022]; 28 (2): 202-221. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8548286/pdf/main.pdf>
45. World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape. Informe de un grupo científico de la OMS. Ginebra: WHO; 2022
46. Hassan A. The W.H.O. puts off assessing Russia-s Sputnik vaccine because of the war in Ukraine. *The New York Times* [en línea]. Mar 2020 [citado 12 Jul 2022]; Russia-Ukraine War: [aprox 5 pant.] Disponible en: <https://www.nytimes.com/2022/03/16/world/europe/who-sputnik-covid-vaccine.html>
47. Webster P. Russian COVID-19 vaccine in jeopardy after Ukraine invasion. *Nature*. [en línea]. 15 Mar 2022 [citado 9 Sept 2022]; *Nature Medicine*: [aprox 5 pant.] Disponible en: <https://doi.org/10.1038/d41591-022-00042-y>
48. Román J. Presidente Giammattei afirma que hacen análisis jurídico para suspender el contrato de vacunas Sputnik V con Rusia. *Prensa Libre*. [en línea]. 16 Mar 2022 [citado 9 Sept 2022]; *Política*: [aprox. 3 pant.]. Disponible en: <https://www.prensalibre.com/guatemala/politica/presidente-giammattei-afirma-que-hacen-analisis-juridico-para-suspender-el-contrato-de-vacunas-sputnik-v-con-rusia-breaking/>
49. Food and Drug Administration [en línea] Maryland: FDA; 2022 [actualizado 17 Jun 2022; citado 19 Jul 2022]. Comirnaty and Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine and Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. [aprox. 3 pant.]. Disponible en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/pfizer-biontech-covid-19-vaccines#:~:text=On%20August%2023%2C%202021%2C%20FDA,years%20of%20age%20and%20older.>
50. Edwards KM, Orenstein WA. COVID-19: Vaccines [en línea]. Waltham, MA: Uptodate; 2022 [citado 17 Jul 2022]; [aprox. 21 pant.]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines?search=covid%20vaccine&source=search_result&selectedTitle=2~141&usage_type=default&display_rank=1
51. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, 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* [en línea]. 2021 Mayo [citado 18 Jul 2022]; 373 (1088): 1-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1088>
52. El Shitany NA, Harakeh S, Badr Eldin SM, Bagher AM, Eid B, Almkadi H, et al. Minor to moderate side effects of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine among Saudi residents: A retrospective cross-sectional study. *Int J Gen Med* [en línea]. 2021 Abr [citado 19 Jul 2022]; 14 (1): 1389-1401. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S310497>
53. Shimabukuro T, Nair N. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *JAMA* [en línea]. 2021 Feb [citado 19 Jul 2022]; 325 (8): 780–781. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.0600>
54. Sosa Hernández O, Sánchez Cardoza S. Reporte de caso de síndrome de Guillain-Barré posterior a la vacuna COVID BNT162b2 mRNA. *Vacunas* [en línea]. 2022 Mayo [citado 20 Jul 2022]; 23 (S1): 68-70. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-vacunas-72-articulo-reporte-caso-sindrome-guillain-barre-posterior-S1576988722000292>
55. Food and Drug Administration [en línea] Maryland: FDA; 2022 [actualizado 13 Jul 2022; citado 20 Jul 2022]. COVID-19 vaccines [aprox. 6 pant.]. Disponible en: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-en-espanol/informacion-sobre-las-vacunas-para-el-covid-19>
56. Meo SA, Bukhari IA, Akram J, Meo AS, Klonoff DC. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [en línea]. 2021 [citado 20 Jul 2022]; 25 (3): 1663-1669. Disponible en: <https://www.europeanreview.org/article/24877>
57. Astrazeneca.com [en línea] Cambridge: Kemp A; 2020 Dic [actualización 30 Dic 2020; citado 20 Jul 2022]. AstraZeneca's COVID-19 vaccine authorised for emergency supply in the UK [aprox. 4 pant.]. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/astrazenecas-covid-19-vaccine-authorised-in-uk.html>
58. World Health Organization. Interim recommendations for use of the ChAdOx1-S [recombinant] vaccine against COVID-19 (AstraZeneca COVID-19 vaccine AZD1222 Vaxzevria™, SII COVISHIELD™). Informe de un grupo científico de la OMS. Ginebra: WHO; 2022.
59. Gogia P, Ashraf H, Bhasin S, Frenia D. Exploring data and literature currently available on the COVID-19 vaccines. *J Community Hosp Intern Med Perspect* [en línea]. 2022 Ene [citado 20 Jul 2022]; 12 (1): 7–12. Disponible en: <https://scholarlycommons.gbmc.org/jchimp/vol12/iss1/2>

60. Vegezzi E, Ravaglia S, Buongarzone G, Bini P, Diamanti L, Gastaldi M, et al. Acute myelitis and ChAdOx1 nCoV-19 vaccine: casual or causal association? *J Neuroimmunol* [en línea]. 2021 Ago [citado 21 Jul 2022]; 359 (1): 1-4. Disponible en: [https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728\(21\)00213-7/fulltext](https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728(21)00213-7/fulltext)
61. Galarraga DF, Speranza DN. Alerta farmacovigilancia: vacuna frente a la COVID-19 de Janssen y AstraZeneca y riesgo de síndrome de Guillain-Barré. *Edu.uy* [en línea] 2021 Oct [citado 21 Jul 2022]; 12 (3): 1-4. Disponible en: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/31356/1/Vacuna%20frente%20a%20la%20COVID-19%20de%20Janssen%20y%20AstraZeneca%20y%20riesgo%20de%20s%C3%ADndrome%20de%20Guillain-Barr%C3%A9.pdf>
62. Pour Mohammad A, Mashayekhi F, Seirafianpour F, Gholizadeh Mesgarha M, Goodarzi A. COVID-19 and COVID-19 vaccine-related dermatological reactions: an interesting case series with a narrative review of the potential critical and non-critical mucocutaneous adverse effects related to virus, therapy, and the vaccination. *Clin Case Rep* [en línea]. 2022 Abr [citado 21 Jul 22]; 10 (4): 1-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ccr3.5775>
63. Larson V, Seidenberg R, Caplan A, Brinster NK, Meehan SA, Kim RH. Clinical and histopathological spectrum of delayed adverse cutaneous reactions following COVID-19 vaccination. *J Cutan Pathol* [en línea]. 2022 Ene [citado 29 Mayo 2022]; 49 (1): 34–41. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cup.14104>
64. Arenas Guzmán R. *Dermatología Atlas, diagnóstico y tratamiento*. 7 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2019.
65. Asero R. New-onset urticaria [en línea]. Waltham, MA: Uptodate; 2022 [citado 17 Jul 2022]; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/new-onset-urticaria?search=urticaria&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
66. Tuttle K L, Boyce J A. Urticaria, angioedema y rinitis alérgica. En: Kasper D L, Hauser S L, Jameson J L, Fauci A S, Longo D L, Loscalzo J, editores. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 20 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2018: vol. 2 p. 2113-2121.
67. Ayatollahi A, Hosseini H, Firooz R, Firooz A. COVID-19 vaccines: what dermatologists should know? *Dermatol Ther* [en línea]. 2021 Jul [citado 22 Jul 22]; 34 (5): 1-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/dth.15056>
68. Qaderi K, Golezar MH, Mardani A, Mallah MA, Moradi B, Kavoussi H, et al. Cutaneous adverse reactions of COVID-19 vaccines: a systematic review. *Dermatol Ther* [en línea].

- 2022 Feb [citado 22 Jul 22]; 35 (5): 1-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/dth.15391>
69. Burlando M, Herzum A, Micalizzi C, Cozzani E, Parodi A. Cutaneous reactions to COVID-19 vaccine at the dermatology primary care. *Immun Inflamm Dis* [en línea]. 2022 Abr [citado 22 Jul 22]; 10 (2): 265–271. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/iid3.568>
70. Kroumpouzou G, Paroikaki ME, Yumeen S, Bhargava S, Mylonakis E. Cutaneous complications of mRNA and AZD1222 COVID-19 vaccines: a worldwide review. *Microorganisms* [en línea]. 2022 Mar [citado 22 Jul 22]; 10 (3): 1-28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms10030624>
71. Scollan ME, Breneman A, Kinariwalla N, Soliman Y, Youssef S, Bordone LA, et al. Alopecia areata after SARS-CoV-2 vaccination. *JAAD Case Rep* [en línea]. 2022 Feb [citado 29 Mayo 2022]; 20 (1): 1–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8673931/pdf/main.pdf>
72. Essam R, Ehab R, Al-Razzaz R, Khater MW, Moustafa EA. Alopecia areata after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (Oxford/AstraZeneca): a potential triggering factor? *J Cosmet Dermatol* [en línea]. 2021 Sept [citado 23 Jul 2022]; 20 (12): 3727-3729. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.14459>
73. Gallo G, Mastorino L, Tonella L, Ribero S, Quagliano P. Alopecia areata after COVID-19 vaccination. *Clin Exp Vaccine Res* [en línea]. 2022 Ene [citado 23 Jul 2022]; 11 (1): 129-132. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7774/cevr.2022.11.1.129>
74. Vallianou NG, Tsilingiris D, Karampela I, Liu J, Dalamaga M. Herpes zoster following COVID-19 vaccination in an immunocompetent and vaccinated for herpes zoster adult: a two-vaccine related event? *Metabol Open* [en línea]. 2022 Mar [citado 23 Jul 2022]; 13 (1): 1-3. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589936822000093>
75. Van Dam CS, Lede I, Schaar J, Al Dulaimy M, Rösken R, Smits M. Herpes zoster after COVID vaccination. *Int J Infect Dis* [en línea]. 2021 Ago [citado 23 Jul 2022]; 111 (1): 169-171. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.048>
76. Wang CS, Chen HH, Liu SH. Pityriasis Rosea-like eruptions following COVID-19 mRNA-1273 vaccination: a case report and literature review. *J Formos Med Assoc* [en línea] 2022 Mayo [citado 23 Jul 2022]; 121 (5): 1003-1007. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664621005957>

77. Marcantonio Santa Cruz OY, Vidal Navarro A, Pesqué D, Giménez Arnau AM, Pujol R M, Martín Ezquerro G. Pityriasis rosea developing after COVID-19 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [en línea]. 2021 Jul [citado 24 Jul 2022]; 35 (11): 721-722. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.17498>
78. Temiz SA, Abdelmaksoud A, Dursun R, Durmaz K, Sadoughifar R, Hasan A. Pityriasis rosea following SARS-CoV-2 vaccination: a case series. *J Cosmet Dermatol* [en línea]. 2021 Ago [citado 24 Jul 2022]; 20 (10): 3080-3084. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.14372>
79. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: a registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol* [en línea]. 2021 Jul [citado 24 Jul 2022]; 85 (1): 46-55. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(21\)00658-7/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(21)00658-7/fulltext)
80. Juddoo V, Juddoo S, Mégarbane B. Erythema nodosum triggered by BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Vaccine X* [en línea]. 2022 Abr [citado 24 Jul 2022]; 40 (19): 2650-2651. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.03.052>
81. Mehta H, Handa S, Malhotra P, Patial M, Gupta S, Mukherjee A, et al. Erythema nodosum, zoster duplex and pityriasis rosea as possible cutaneous adverse effects of Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine: report of three cases from India. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [en línea]. 2021 Sept [citado 24 Jul 2022]; 36 (1): 16-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17678>
82. Maranini B, Ciancio G, Corazza M, Ruffilli F, Galoppini G, Govoni M. Erythema nodosum after COVID-19 vaccine. *Reumatismo* [en línea]. 2022 Mayo [citado 24 Ago 2022]; 74 (1): 36-40. Disponible en: <https://www.reumatismo.org/index.php/reuma/article/view/1475>
83. Pérez López I, Moyano Bueno D, Ruiz Villaverde R. Bullous pemphigoid and COVID-19 vaccine. *Med Clin (Barc)* [en línea]. 2021 Nov [citado 25 Jul 2022]; 157 (10): 333-334. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775321002931?via%3Dihub>
84. Maronese CA, Caproni M, Moltrasio C, Genovese G, Vezzoli P, Sena P, et al. Bullous pemphigoid associated with COVID-19 vaccines: an Italian multicentre study. *Front Med (Lausanne)* [en línea]. 2022 Feb [citado 25 Jul 2022]; 9 (841506): 1-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.841506>
85. Kong J, Cuevas Castillo F, Nassar M, Lei CM, Idrees Z, Fix WC, et al. Bullous drug eruption after second dose of mRNA-1273 (Moderna) COVID-19 vaccine: case report. *J*

- Infect Public Health [en línea]. 2021 Oct [citado 25 Jul 2022]; 14 (10): 1392-1394. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2021.06.021>
86. Avallone G, Quaglino P, Cavallo F, Rocuzzo G, Ribero S, Zalaudek I, et al. SARS-CoV-2 vaccine-related cutaneous manifestations: a systematic review. *Int J Dermatol* [en línea]. 2022 Feb [citado 29 Mayo 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ijd.16063>
87. Cabanillas B, Novak N. Allergy to COVID-19 vaccines: a current update. *Allergol Int* [en línea]. 2021 Abr [citado 28 Jul de 2022]; 70 (3): 313-318. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8062405/pdf/main.pdf>
88. Gambichler T, Boms S, Susok L, Dickel H, Finis C, Abu Rached N, et al. Cutaneous findings following COVID-19 vaccination: review of world literature and own experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [en línea]. 2022 Oct [citado 31 Jul 2022]; 36 (2): 172–180. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17744>
89. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy* [en línea]. 2022 Mar [citado 28 Jul 2022]; 46 (7): 907-922. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cea.12760>
90. Shende N, Karale A, Bhagade S, Gulhane A, Bore P, Marathe P, et al. Evaluation of a sensitive GC-MS method to detect polysorbate 80 in vaccine preparation. *J Pharm Biomed Anal* [en línea]. 2020 Mayo [citado 29 Jul 2022]; 183 (1): 1-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0731708519324392>
91. Murphy KJ, Brunberg JA, Cohan RH. Adverse reactions to gadolinium contrast media: a review of 36 cases. *AJR Am J Roentgenol* [en línea]. 1996 Oct [citado 29 Jul 2022]; 167 (4): 847–849. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.167.4.8819369>
92. Borgsteede SD, Geersing TH, Tempels Pavlica Ž. Other excipients than PEG might cause serious hypersensitivity reactions in COVID-19 vaccines. *Allergy* [en línea]. 2021 Jun [citado 29 Jul 2022]; 76 (6): 1941–1942. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/all.14774>
93. Hung SI, Preclaro IA, Chung WH, Wang CW. Immediate hypersensitivity reactions induced by COVID-19 vaccines: current trends, potential mechanisms and prevention strategies. *Biomedicines* [en línea]. 2022 [citado 1 Ago 2022]; 10 (6): 1-16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines10061260>
94. Selvaraj G, Kaliyamurthi S, Peslherbe GH, Wei DQ. Are the allergic reactions of COVID-19 vaccines caused by mRNA constructs or nanocarriers? *Immunological insights. Interdiscip Sci* [en línea]. 2021 Mayo [citado 31 Jul 2022]; 13 (1): 344–347. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1007/s12539-021-00438-3>

95. Alergia, hipersensibilidad e inflamación crónica. En: Punt J, Stranford S, Jones P, Owen J, editores. *Inmunología de Kuby*. 8 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2022: p. 879-942.
96. Guzmán Perera MG, Saeb Lima M. Reacciones cutáneas inmediatas tardías a las vacunas para COVID-19: serie de cinco casos. *Acta Med Grupo Ángeles* [en línea]. 2021 [citado 31 Jul 2022]; 19 (1): 84-90. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2021/ams211o.pdf>
97. Erdeljic Turk V. Anaphylaxis associated with the mRNA COVID-19 vaccines: approach to allergy investigation. *Clin Immunol* [en línea]. 2021 Abr [citado 31 Jul 2022]; 227 (1): 1-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2021.108748>
98. Johnston MS, Galan A, Watsky KL, Little AJ. Delayed localized hypersensitivity reactions to the Moderna COVID-19 vaccine: a case series. *JAMA Dermatol* [en línea]. 2021 Mayo [citado 31 Jul 2022]; 157 (6): 716–20. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2779643>
99. Elsevier.com [en línea]. Elsevier; 2019 Mayo [actualizado 09 Mayo 2019; citado 01 Ago 2022]. Enfermedades del sistema inmunitario: las reacciones de hipersensibilidad. [aprox. 5 pant.]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/enfermedades-del-sistema-inmunitario-hipersensibilidad>
100. Cappel MA, Cappel JA, Wetter DA. Pernio (chilblains), SARS-CoV-2, and COVID toes unified through cutaneous and systemic mechanisms. *Mayo Clin Proc* [en línea]. 2021 Ene [citado 1 Ago 2022]; 96 (4): 989-1005. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.01.009>
101. Lopez S, Vakharia P, Vandergriff T, Freeman EE, Vasquez R. Pernio after COVID-19 vaccination. *Br J Dermatol* [en línea]. 2021 Abr [citado 1 Ago 2022]; 185 (2): 445–447. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.20404>
102. Eid E, Abdullah L, Kurban M, Abbas O. Herpes zoster emergence following mRNA COVID-19 vaccine. *J Med Virol* [en línea]. 2021 Abr [citado 1 Ago 2022]; 93 (9): 1-2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.27036>
103. Asociación Española de Pediatría [en línea]. Madrid: AEP; 2022 Mar [actualizado Mar 2022; citado 03 Ago 2022]. Reacciones adversas a las vacunas. [aprox. 12 pant.]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/reacciones-adversas-de-las-vacunas>

104. Asero R. New-onset urticaria [en línea]. Waltham, MA: Uptodate; 2022 [citado 3 Ago 2022]; [aprox. 7 pant.]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/new-onset-urticaria?search=new-onset%20urticaria&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
105. Eritema multiforme. En: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L, editores. *Dermatología*. 4 ed. Barcelona: Elsevier; 2018; p. 332-337
106. Sperling LC, Sinclair RD, Shabrawi LE. Alopecias. En: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editores. *Dermatología*. 4 ed. Barcelona: ELSEVIER; 2018: p. 1253-1279.
107. Lepe K, Zito PM. Alopecia areata. [actualizado 15 Nov 2021]. En: StatPearls [en línea]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537000/>
108. Lee S, Kim BJ, Lee YB, Lee WS. Hair regrowth outcomes of contact immunotherapy for patients with alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* [en línea]. 2018 Oct [citado 3 Ago 2022]; 154 (10): 1141-1151. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.2312>
109. Virus del herpes humano. En: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L, editores. *Dermatología*. 4 ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 1408-1415.
110. Le P, Rothberg M. Herpes zoster infection. *BMJ* [en línea]. 2019 Ene [citado 4 Ago 2022]; 364 (1): 1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.k5095>
111. Lee C, Cotter D, Basa J, Greenberg HL. 20 Post-COVID-19 vaccine-related shingles cases seen at the Las Vegas Dermatology clinic and sent to us via social media. *J Cosmet Dermatol* [en línea]. 2021 Abr [citado 4 Ago 2022]; 20 (7): 1960-1964. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.14210>
112. Pérez Garza DM, Chavez Alvarez S, Ocampo Candiani J, Gomez Flores M. Erythema nodosum: a practical approach and diagnostic algorithm. *Am J Clin Dermatol* [en línea]. 2021 Mar [citado 5 Ago 2022]; 22 (3): 367-378. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-021-00592-w>
113. Alzoabi N, Alqahtani J, Algamd B, Almutair M, Alratroot J, Alkhalidi S, et al. Atypical presentation of erythema nodosum following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *Med Arch* [en línea]. 2022 Feb [citado 29 Mayo 2022]; 765 (1): 72–74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8978813/pdf/medarch-76-72.pdf>
114. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol* [en

- línea]. 2019 Mar [citado 5 Ago 2022]; 94 (2): 133–146. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20199007>
115. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2019 Mar [citado 8 Ago 2022]; 20 (1): 1-28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6471628/pdf/ijms-20-01475.pdf>
116. Van de Kerkhof PC, Nestlé F. Psoriasis. En: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editores. *Dermatología*. 4 ed. Barcelona: Elsevier; 2018: p. 138-160.
117. Lozano JA. Tratamiento de la psoriasis: nuevas perspectivas. *OFFARM* [en línea]. Nov 2022 [citado 8 Ago 2022]; 21 (10): 100-110. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13039715>
118. Anh Tran TN, Phan Nguyen TT, Nhat Pham N, Uyen Pham N T, Phuong Vu T, Trong Nguyen H. New onset of psoriasis following COVID-19 vaccination. *Dermatol Ther* [en línea]. 2022 Mayo [citado 8 Ago 2022]; 35 (8): 1-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/dth.15590>
119. Cameli N, Silvestri M, Mariano M, Nisticò SP, Cristaudo A. Pernio-like skin lesions after the second dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [en línea]. 2022 Mayo [citado 8 Ago 2022]; 35 (11): 725–727. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.17500>
120. Kroshinsky D. Pernio (chilblains) [en línea]. Waltham, MA: Uptodate; 2022 [citado 3 Ago 2022]; [aprox. 12 pant.]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/pernio-chilblains?search=pernio&source=search_result&selectedTitle=1~36&usage_type=default&display_rank=1#H520790195
121. Kha C, Itkin A. New-onset chilblains in close temporal association to mRNA-1273 vaccination. *JAAD Case Rep* [en línea]. 2021 Abr [citado 8 Ago 2022]; 12 (1): 12–14. Disponible en: [https://www.jaadcasereports.org/article/S2352-5126\(21\)00241-1/fulltext](https://www.jaadcasereports.org/article/S2352-5126(21)00241-1/fulltext)
122. Vaccaro M, Bertino L, Squeri R, Genovese C, Isola S, Spatari G, et al. Early atypical injection-site reactions to COVID-19 vaccine: a case series. *J EADV* [en línea]. 2021 Sept [citado 8 Ago 2022]; 36 (1): 24-26. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.17683>
123. Chahed F, Ben Fadhel N, Ben Romdhane H, Youssef M, Ben Hammouda S, Chaabane A, et al. Erythema nodosum induced by Covid-19 Pfizer-BioNTech mRNA vaccine: a case report and brief literature review. *Br J Clin Pharmacol* [en línea]. 2022 Abr [citado 8 Ago 2022]; 2022: 1-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.15351>

ANEXOS

Anexo 1. Descriptores

Buscadores	DeCS	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados	Operadores lógicos
Google académico, MEDLINE (vía PubMed), Cochrane, UpToDate, Scielo, Elsevier, Medscape, World Health Organization y Food and Drug Administration.	"COVID", "Coronavirus", "prevención", "vacunación", "piel", "reacciones"	"COVID", "Coronavirus", "prevention", "vaccination", "skin", "reactions"	prevención y control, efectos adversos, transmisión	"control", "medidas preventivas", "prevención", "prevención y control", "profilaxis", "terapia preventiva"	AND
					"skin" AND "reaction"; "COVID-19" AND "skin"; "vaccine" AND "reaction"; "COVID-19" AND "vaccine" AND "vaccine" AND "effect"
					NOT
					"reaction" NOT "systemic" "vaccine" NOT "influenza"
					OR
					"skin reaction" OR "dermatological reaction" "adverse effect" OR "reaction" "COVID-19" OR "SARS-COV-2" "COVID19 virus vaccine" OR "SARS CoV2 vaccine"

Anexo 2. Matriz consolidada de fuentes de información

Tipo de literatura	Diseño de estudio		Número de artículos
Artículos de revistas indexadas	Revisiones sistemáticas		12
	Metaanálisis		7
	Ensayos controlados aleatorizados		1
	Estudios de cohorte		12
	Casos y controles		1
	Reporte/serie de casos		21
	Artículo de revisión		29
Subtotal			83
Literatura gris	Guías clínicas	Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Guía de diagnóstico y manejo de pacientes sospechosos y confirmados de COVID-19. Guatemala: IGSS; 2022.	1
	Libros de texto	Arenas Guzmán R. Dermatología Atlas, diagnóstico y tratamiento.	7
		Punt J, Stranford S, Jones P, Owen J. Inmunología de Kuby.	
		Bologna J, Schaffer J, Cerroni L, editores. Dermatología.	
	Páginas web		16
Otros (cartas al editor, correspondencia, informes ESAVI, informe de grupo científico de la OMS, short communication)		16	
Subtotal			40
Total			123

Fuente: elaboración propia.

Anexo 3. Cronograma

Fecha/Plan de Trabajo	2022																								
	Mayo			Junio					Julio				Agosto					Septiembre							
	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5			
Elección del tema y revisión inicial de bibliografía	■	■																							
Búsqueda de asesor y revisor	■	■																							
Elaboración del guión			■	■	■	■	■	■																	
Revisión bibliográfica	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■											
Sistematización documental			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■											
Determinación del componente preliminar			■																						
Determinación del componente del cuerpo del trabajo					■																				
Capítulo I. Infección por SARS-CoV-2.					■	■	■	■	■																
Capítulo II. Reacciones cutáneas inducidas por la vacunación con Pfizer/BioNtech, Moderna y AstraZeneca contra COVID-19.					■	■	■	■	■																
Capítulo III. Mecanismos inmunológicos de las											■	■													

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Complicaciones severas del COVID-19.....	7
Tabla 2. Tratamiento COVID-19.....	9-10
Tabla 3. Componentes activos y excipientes de las vacunas Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca.....	26-27
Tabla 4. Potenciales mecanismos inmunológicos mediante los cuales la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca contra COVID-19 induce reacciones cutáneas	36-37
Tabla 5. Manejo de las reacciones cutáneas posterior a la vacunación contra COVID-19.....	48
Tabla 6. Resumen de reacciones cutáneas inducidas por la vacunación con Pfizer/BioNTech, Moderna y AstraZeneca contra COVID-19 según su frecuencia, tiempo de manifestación después de la vacunación, sexo y grupo etario más afectados.....	51-55
Tabla 7. Reacciones cutáneas descritas según vacuna aplicada.....	55-56