

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

### Allergy to Pfizer-BioNTech® vaccine demonstrated by skin testing

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

#### Abstract

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

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

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

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

#### Resumen

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

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

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

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

<sup>1</sup> Residente de primer año de Alergia e Inmunología.

Correspondencia

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

Carlos David Estrada García  
finster-17@hotmail.com

<sup>3</sup> Médico adscrito.

Recibido: 15-02-2022

<sup>4</sup> Jefa del servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

Aceptado: 30-10-2022

<sup>5</sup> Residente de segundo año de Alergia e Inmunología.

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

## Introducción

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

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

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

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

## Reporte de caso

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

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

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

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

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

**Cuadro 1.** Pruebas epicutáneas.

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



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



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

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

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

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

## Discusión

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

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

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

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

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

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

Cuando están indicadas, las pruebas cutáneas deben efectuarlas alergólogos o inmunólogos con experiencia en el diagnóstico de alergia a PEG, debido al riesgo de anafilaxia. El tratamiento de primera línea en casos de anafilaxia es la administración de adrenalina, y su aplicación prioritaria no debe retrasarse por la aplicación de otros protocolos, por ejemplo: corticoides y antihistamínicos.<sup>6</sup> Se ha propuesto la administración de Miralax® y acetato de metilprednisolona, que contienen PEG 3350.<sup>9</sup>

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

## Conclusión

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

## Agradecimientos

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

## Conflictos de interés

No se declaran conflictos de interés.

## Referencias

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

## ORCID

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

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

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

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

Marlen Barreto Alcalá: 0000-0002-9913-9410

Adriana Ramírez Nepomuceno: 0000-0001-9740-6071

David Esparza Amaya: 0000-0002-4613-0906

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

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

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