



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS
DE ALTA ESPECIALIDAD
UMAE "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**

T E S I S

**"EFECTOS ADVERSOS POSVACUNA SARS-COV 2 COMO PARTE DEL SINDROME
DE ASIA EN UN HOSPITAL DE 3ER NIVEL, UNA SERIE DE CASOS"**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. JOSE JESUS GARIBAY LOPEZ

DR. VICTOR TAYA-HU LANDEROS RIOS

ASESORES DE TESIS

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

DRA. GABRIELA MEDINA GARCIA

CDMX

Julio 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS


Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Profesor titular del curso de Medicina Interna UNAM

Jefe de departamento de Medicina Interna

Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"

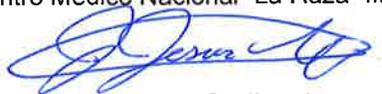
Centro Medico Nacional "La Raza" IMSS


Dra. Gabriela Medina Garcia

Profesor Adjunto del curso de Medicina Interna UNAM

Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"

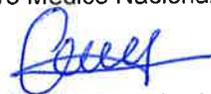
Centro Medico Nacional "La Raza" IMSS


Dr. Jose Jesus Garibay Lopez

Medico Residente de Cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna

Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"

Centro Medico Nacional "La Raza" IMSS


Dr. Victor Taya-hu Landeros Rios

Medico Residente de Cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna

Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"

Centro Medico Nacional "La Raza" IMSS

No. De Protocolo: R-2021-3501-135

INDICE

Resumen:	4
Introducción	6
Material y métodos	12
Resultados:	14
Discusión.	23
Conclusiones	29
Bibliografía	30

Resumen:

Introducción: Debido a la pandemia ocasionada por coronavirus-2019 (COVID-19), se han realizado campañas de vacunación a gran escala con aplicación de diferentes tipos de vacunas. Dentro de los efectos adversos con más relevancia clínica son los autoninmunitarios de los que existe poca información. **Objetivos:** Describir las características de los pacientes identificados con síndrome pos vacunación contra SARS-COV2 en el HECMN “La Raza” durante el año 2021. **Material y métodos:** Estudio de serie de casos observacional, descriptivo y retrospectivo. Se recolectaron durante el 2021 pacientes hospitalizados por efectos adversos relacionados a vacunas contra COVID 19 de manera retrospectiva por medio del expediente electrónico del Hospital de Especialidades Centro Medico La Raza. Se investigó además temporalidad, tipo de vacuna, comorbilidades y características demográficas. **Resultados:** Se incluyeron 34 pacientes en el estudio con edades de 18 a 76 años, 16 mujeres y 18 hombres. La vacuna más frecuentemente asociada a eventos autoinmunes fue AztraZeneca con una media de presentación de 25 días posvacunación , diagnosticados con Guillain Barré (n=10), neuromielitis óptica (n=5), mielitis longitudinal extensa (n=3), enfermedad de Kawasaki (n=2), neuropatía autoinmune (n=2), encefalitis autoinmune (n=2), enfermedad de Graves (n=2), tiroiditis subaguda (n=2), trombocitopenia autoinmune mediada por vacuna (n=2), trombosis del seno sagital (n=1), encefalomielitis (n=1), mielitis transversa aguda (n=1), polirradiculopatía axonal sensitivo motora secundaria a vasculitis ANCA+ (n=1). **Conclusiones:** Se encontró que los efectos adversos más relacionados de tipo autoninmunitarios fueron los neurológicos, siendo el más documentado el síndrome de Guillain Barré.

Palabras clave: Síndrome de ASIA, vacunación, COVID-19, autoinmunidad

Summary:

Introduction: Due to the pandemic caused by coronavirus-2019 (COVID-19), large-scale vaccination campaigns have been carried out with the application of different types of vaccines. Among the most clinically relevant adverse effects are the autoimmune ones, for which there is little information. **Objectives:** To describe the characteristics of the patients identified with post-vaccination syndrome against SARS-COV2 in the HECMN "La Raza" during the year 2021. **Material and methods:** Observational, descriptive and retrospective series of case study. During 2021 patients hospitalized for adverse effects related to vaccines against COVID 19 were collected retrospectively through the electronic file of the Hospital de Especialidades Centro Medico La Raza. Temporality, type of vaccine, comorbidities and demographic characteristics were also investigated. **Results:** 34 patients aged 18 to 76 years, 16 females and 18 males were included in the study. The vaccine most frequently associated with autoimmune events was AztraZeneca with a mean presentation of 25 days post-vaccination, diagnosed with Guillain Barré (n=10), neuromyelitis optica (n=5), extensive longitudinal myelitis (n=3), Kawasaki disease (n=2), autoimmune neuropathy (n=2), autoimmune encephalitis (n=2), Graves' disease (n=2), subacute thyroiditis (n=2), vaccine-mediated autoimmune thrombocytopenia (n=2), sagittal sinus thrombosis (n=1), encephalomyelitis (n=1), acute transverse myelitis (n=1), sensorimotor axonal polyradiculopathy secondary to vasculitis ANCA+ (n=1). **Conclusions:** It was found that the most related adverse effects of the autoimmune type were neurological, the most documented being Guillain Barré syndrome.

Keywords: ASIA syndrome, vaccination, COVID-19, autoimmunity

Introducción

El síndrome autoinmune inducido por adyuvantes (ASIA) es un término que engloba un conjunto de condiciones clínicas como siliconosis, síndrome de la Guerra del Golfo (GWS), Síndrome de miofascitis macrofágica (MMF), síndrome del edificio enfermo (SBS) y la pos vacunación que comparten características clínicas. Los síntomas más frecuentes de ASIA incluyen mialgias, miositis, artralgias, síndrome de fatiga crónica (SFC), manifestaciones neurológicas, fiebre, sequedad de boca y alteraciones cognitivas. Estos síntomas compartidos sugirieron la presencia de una causa común que ha sido posteriormente identificada en el adyuvante. El adyuvante se define como "cualquier sustancia que actúe para acelerar, prolongar o aumentar la respuesta inmune de antígenos específicos" (1).

Dentro de los mecanismos inmunopatogénicos del ASIA se ha propuesto que la exposición temprana a ciertos antígenos desencadena una cascada inmunológica de activación policlonal de las células B, mimetismo molecular, propagación del epítipo, expresión de HLA, interacción con receptores tipo Toll (TLR), liberación de citocinas inflamatorias, modificación de antígenos de superficie, inducción de nuevos antígenos, translocación de antígenos, efectos sobre los anticuerpos inducidos por virus y efectos sobre las células inmunitarias reguladoras (1,2).

Existen diversos materiales utilizados como adyuvantes en vacunas como el aluminio. Se ha encontrado que la administración de aluminio altera la composición focal de lípidos que induce la activación de las células dendríticas ocasionando fagocitosis, creando por lo tanto una respuesta inmune primordialmente de tipo TH2 facilitada a su vez por la fuerte unión de las células dendríticas a las células T CD4 y la activación posterior de las células B (1).

La sintomatología de ASIA es muy diversa englobando un espectro muy amplio de manifestaciones autoinmunes, por lo que Shoenfeld *et al* (1). propusieron una serie de criterios

para realizar el diagnóstico en los que se explicó que es necesario contar con 2 criterios mayores o un criterio mayor con 2 menores además de con exposición previa a un estímulo externo (infección, vacuna, adyuvante, silicón). Los criterios mayores son: 1. Manifestaciones típicas clínicas: mialgias, miositis, debilidad muscular, artralgias, fatiga crónica, insomnio, manifestaciones neurológicas como pérdida de memoria y enfermedad desmielinizante; fiebre, boca seca. 2. Retiro del adyuvante que produce mejoría clínica. 3. Biopsia de apariencia típica de los órganos afectados. 4. Exposición previa a un adyuvante. Los criterios menores son: 1. Aparición de autoanticuerpos o anticuerpos dirigidos al adyuvante sospechoso. 2. Otras manifestaciones clínicas (p. ej., Síndrome de intestino irritable), HLA específico (es decir, HLA DRB1, HLA DQB1), evolución de una enfermedad autoinmune (por ej. Esclerosis múltiple).

En la actualidad la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19), inducida por el síndrome respiratorio agudo secundario a coronavirus-2 (SARS-CoV-2), ha sido un desafío para todo el mundo desde el inicio de la pandemia en diciembre 2019. En el mundo el número total de casos confirmados supera los 158 millones de personas, incluidas más de tres millones de muertes (3). Como respuesta ante la pandemia, la comunidad científica internacional ha permitido, a través de la formulación de vacunas, que sucedan campañas de vacunación mundial. En México se comenzó en diciembre del 2020 con aprobación para aplicación de diversos productos: 1. **BNT162b2** de tipo ARN mensajero, con esquema de aplicación en 2 dosis autorizada el 11 de diciembre 2020; 2. **AZD1222 Covishield** de tipo vector viral no replicante, con esquema de aplicación en 2 dosis autorizada el 4 de enero del 2021; 3. **Gam-COVID-Vac “Sputnik V”** tipo vector viral no replicante con esquema de aplicación en 2 dosis autorizada el 2 de febrero del 2021; 4. **Ad5-nCoV Covidecia** de tipo vector viral no replicante con esquema de aplicación en 1 dosis autorizada el 9 de febrero 2021; 5. **CoronaVac** de tipo virus inactivado con esquema de aplicación en 2 dosis; 6. **Ad26.COV2-**

S de tipo vector viral no replicante con esquema de aplicación de 1 dosis; 7. **Spikevax** de tipo ARN mensajero con esquema de aplicación en 2 dosis; 8. **BBV152 Covaxin** de tipo virus inactivado con esquema de aplicación en 2 dosis (4).

Tras la adquisición de la COVID-19 se han logrado recopilar datos en relación a manifestaciones de autoinmunidad que incluyen trombocitopenia inmune, síndrome de Guillain-Barre, síndrome de Miller-Fisher, síndrome antifosfolípido y síndrome similar a enfermedad de Kawasaki entre otras (5).

Después de la aplicación masiva de vacunas contra la COVID19 se han descrito los efectos secundarios asociados a su aplicación. Los más comunes son dolor, enrojecimiento o inflamación en el sitio de aplicación de la vacuna, fiebre, fatiga, cefalea, mialgias, náusea, vómitos, prurito, escalofríos, y dolor articular, y en raros casos choque anafiláctico (6). Además se han publicado reportes sobre los eventos severos asociados a vacuna de RNA (Pfizer y Moderna) entre los que se enumeraron púrpura trombótica trombocitopénica, trombosis del seno cerebral, mielitis transversa, encefalitis/mielitis/encefalomielitis, miocarditis/pericarditis, tromboembolismo venoso, trombocitopenia inmune, convulsiones, infarto del miocardio, embolismo pulmonar, parálisis de Bell, infarto cerebral, hemorragia cerebral, síndrome de trombosis con trombocitopenia, apendicitis, síndrome de Guillain-Barré, coagulación intravascular diseminada y encefalomielitis aguda diseminada (7).

Se ha publicado sobre rebrotes de enfermedades autoinmunes preexistentes o su aparición *de novo* tras la aplicación de las vacunas BNT162b2 (Pfizer), mRNA-1273 (Moderna) y ChAdOx1 (AstraZeneca). Entre las enfermedades autoinmunes/inflamatorias reportadas figuran la sinovitis simétrica seronegativa remitente con edema con fovea (en inglés denominado RS3PE),

pericarditis, polimialgia reumática, esclerosis múltiple, dactilitis con rigidez y pernio, lesiones urticariales, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis y púrpura de Henoch- Schönlein (8).

La formulación de vacunas contra los coronavirus, incluso antes de la pandemia, había sido motivo de creciente investigación. Se habían probado diversas plataformas como virus inactivados, de proteínas recombinantes, virus vivos atenuados, de vector viral (adenovirus) y ácidos nucleicos (DNA y mRNA) (9). En general, las vacunas contra COVID-19 de manera común exponen al cuerpo a la proteína S del virus. El método anterior se relaciona con los 2 grandes tipos de vacunas contra SARS-CoV2: genéticas (mRNA y de vector adenovirus) y basadas en proteínas (virus inactivado y subunidad) (Tabla 1) (10).

Se sabe que las vacunas de mRNA generan respuesta inmune de manera intrínseca dado que los ácidos nucleicos estimulan la inmunidad innata en los TLR 3, 7 y 8 (en los endosomas) así como a través de la activación de los sensores citoplasmáticos del gen I inducible por retinoico (RIG-1) y del antígeno 5 asociado a la diferenciación del melanoma (MDA-5). La adición de nanopartículas lipídicas (LNP) compuestas de fosfolípidos, colesterol, lípidos ionizables y polietilenglicol para protección del mRNA también puede actuar como adyuvante. Las vacunas de vector viral estimulan la inmunidad innata a través de TLR2 y 4 en la membrana plasmática y TLR9 en los endosomas. Además, el DNA es reconocido por sensores citosólicos de DNA como cGAG y el inflamosoma. Por lo anteriormente descrito se considera que las vacunas genéticas son autoadyuvadas. Las vacunas basadas en proteínas generan inmunidad, además de por la vía común que es la introducción de la proteína S, por la adición de adyuvantes (1).

Tabla 1. Tipos de vacunas, datos de fabricación y adyuvante identificado.

	Tipo	Nombre (sinonimia)	Manufacturera (nacionalidad)	Adyuvante identificado
1	mRNA	BNT162b2, Comirnaty	BioNTech-Pfizer (Germany, USA)	mRNA + LNP (Lípido H y SM-102)
	mRNA	mRNA-1273, COVID-19 Vaccine Moderna	Moderna-NIAID (USA)	mRNA + LNP (ALC-0315)
2	Adenovector	COVID-19 vaccine AstraZeneca, AZD1222, ChAdOx1-S, Vaxzeria; Covishield	University of Oxford-AstraZeneca (UK, Sweden)	DNA (el de la proteína S unido al del adenovirus vector)
3	Adenovector	rAd26-S + rAd5-S, Gam-COVID-Vac, Sputnik V	Gamaleya Research Institute (Russia)	DNA (el de la proteína S unido al del adenovirus vector)
4	Adenovector	Ad5 nCoV, Convidecia	CanSino Biological Inc., Beijing Institute of Biotechnology (China)	DNA (el de la proteína S unido al del adenovirus vector)
5	Adenovector	Ad26.COVS.2, COVID-19 Vaccine Janssen	/ Janssen-Johnson & Johnson (NL/USA)	DNA (el de la proteína S unido al del adenovirus vector)
6	Virus inactivado	CoronaVac	Sinovac (China)	Hidróxido de aluminio
7	Virus inactivado	Covaxin, BBV152	Bharat Biotech (India)	Gel de hidróxido de aluminio + imidazoquinolina
8	Subunidad*	NVX-CoV2373	Novavax (USA)	Matrix M (saponinas Quillaja, colesterol y fosfolípidos)

Tras el inicio de la pandemia por SARS-COV2, los avances tecnológicos han permitido que las empresas farmacéuticas desarrollen vacunas que se han puesto en circulación en una campaña masiva de vacunación mundial. Tal evento es trascendente para recabar información acerca de los efectos adversos de característica inmunitaria asociados al uso de adyuvantes en la vacunación. La aparición de la enfermedad humana asociada a adyuvantes ha sido descrita desde el siglo pasado y no fue sino hasta el 2011 que Shoenfeld y su equipo propusieron la integración del síndrome de ASIA (1). La velocidad con la que se está vacunando a la población ofrece una ventana de oportunidad para estudiar lo relevante a este síndrome en el contexto pos vacunación.

Dada la variedad de sustancias que se utilizan como adyuvantes en la realización de vacunas y la relación encontrada con aparición del síndrome de ASIA es relevante realizar estudios que evidencien la seguridad de las vacunas y su posible relación con los adyuvantes utilizados. Desde la aprobación para aplicación de la primera vacuna en nuestro país se han hospitalizado diversos casos en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional La Raza que han terminado por reconocerse dentro del espectro del síndrome de ASIA propuesto por Shoenfeld (1).

Nuestro estudio tuvo como objetivo identificar casos y describir los fenómenos autoinmunes/inflamatorios que sucedieron en el contexto de la vacunación contra COVID-19 en nuestro centro de trabajo durante el año 2021.

Material y métodos

El estudio que se realizó fue de tipo longitudinal, retrospectivo, observacional y descriptivo. La población fue de pacientes hospitalizados en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional La Raza desde Enero hasta Diciembre de 2021 con efectos adversos de probable origen autoinmune/autoinflamatorio post vacuna SARS CoV-2 que terminaron por ser diagnosticados con síndrome de ASIA, mayores de 16 años, hombres y mujeres, con temporalidad de inicio de sintomatología máxima de 3 meses tras la vacunación y finalmente con criterios diagnósticos para síndrome de ASIA. Se excluyeron pacientes que tuvieron infección por SARS CoV-2 dentro de los 3 meses previos y a los que sobrepasaban más de tres meses del inicio de síntomas postvacunación, pacientes con HIV (virus de la inmunodeficiencia humana) y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), personas con inmunodeficiencias primarias y factores asociados tales como ser portador de implantes plásticos, inyección de aceites o rellenos dérmicos, tatuajes dentro de un año previo a vacunación, aplicación de otras vacunas 3 meses previo a vacunación para SARS CoV 2, o 3 meses posteriores, personas con diagnóstico previo de enfermedad reumática-autoinmune. Se investigaron de manera retrospectiva a todos los pacientes ingresados en los servicios de medicina interna, neurología, cardiología, y reumatología con sospecha de efectos adversos relacionados a pos vacunación por COVID-19 en el periodo referido. Se realizaron subgrupos de acuerdo a sexo, edad, inicio de síntomas posterior a la aplicación de vacuna, tipo de vacuna, dosis de vacuna, y tipo de efecto adverso pos vacuna relacionado. Los datos de los pacientes se recolectaron de manera codificada en una hoja de cálculo de Excel (Microsoft). Se obtuvieron medidas de tendencia central como media con desviación estándar, mediana con rango intercuartilo, frecuencia con que las variables se presentaron en los subgrupos:

sexo, edad, inicio de síntomas posterior a la aplicación de vacuna, tipo de vacuna, dosis de vacuna, y tipo de evento adverso relacionado.

Resultados:

Se incluyeron 34 pacientes en el estudio con edades de 18 a 76 años, de estos, 16 fueron mujeres y 18 hombres. Se encontró una mediana para la edad de 44 años con percentil 25-75 de (25-28 años), media para la edad de 42 años \pm 14.7, los cuales fueron diagnosticados con entidades inflamatorias/autoinmunes. que se enumeran en la tabla 2. En la tabla 3, se presentan los datos recabados de los pacientes en género, edad, tipo de vacuna recibida, número de dosis aplicadas, número de la dosis que pudo originar la sintomatología, el tiempo de aparición tras su aplicación, la enfermedad y/o variante diagnosticada y las comorbilidades o antecedentes de importancia. Se destacan los padecimientos neurológicos entre ellos el síndrome de Guillain Barré. En las figuras 1-4 se recaban características particulares de algunos de los casos reportados.

Para los días de aparición de los síntomas después de la aplicación de la vacuna se encontró una mediana a los 10 días (5.7 a 41.2 días). El tiempo mínimo de presentación fue en un paciente que presentó horas después de la aplicación de la vacuna una dermatosis petequeial que finalmente fue diagnosticada como una trombocitopenia inmunomediada por vacuna. El tiempo máximo de inicio de síntomas fue de 84 días en una paciente con Guillain- Barré variedad Miller-Fisher. La enfermedad más frecuente en este grupo de pacientes fue el Síndrome de Guillain-Barré con 10 casos identificados (29%). La vacuna que con mayor frecuencia estuvo en los antecedentes de aplicación en los eventos autoinmunes/inflamatorios de esta serie de casos fue la AZD1222 (AstraZeneca) con un total de 22 personas representando el 64% de todos nuestros casos.

De los resultados de los pacientes solamente se encontró una defunción de un paciente con diagnóstico de encefalomiелitis presentando anticuerpos antiNMDAr + y GABA_B + , se le aplicó a la vacuna de AstraZeneca teniendo un tiempo aproximado de aparición de los síntomas de 60 días.

En el caso de los pacientes que desarrollaron Guillain Barré, destaca que todos fueron tratados con inmunoglobulina intravenosa presentando mejoría significativa tras su administración notando que todos respondieron al tratamiento indicado.

Se revisaron los estudios realizados de laboratorio y gabinete relacionados a las entidades autoinmunitarias reportadas, como en el caso de un paciente de 18 años con enfermedad de Kawasaki posterior a vacunación por vacuna AztraZeneca, encontrándose como se describe en la figura 1, dilatación de la arteria coronaria derecha en un estudio de angiotomografía de las arterias coronarias. Así como también de un paciente de 42 años vacunado con AztraZeneca que desarrolló mielitis longitudinal, evidenciado en un estudio de resonancia magnética como lo muestra la figura 2. Se recabaron imágenes de un estudio de captación nuclear de gammagrafía en una paciente con enfermedad de Graves pos vacuna Pfizer como se muestra en la figura 3. Se recabaron además imágenes del laboratorio de investigación de IMSS donde se muestran anticuerpos relacionados a diagnóstico de neuromielitis óptica en un paciente femenino de 44 años vacunada con AztraZeneca como se muestra en la figura 4.

Tabla 2. Pacientes con efectos post vacuna COVID como parte del síndrome de ASIA. n=34

Síndrome de Guillain Barre	10
Neuromielitis óptica	5
Mielitis longitudinal extensa	3
Enfermedad de Kawasaki	2
Neuropatía autoinmune	2
Encefalitis autoinmune	2
Enfermedad de Graves	2
Tiroiditis subaguda	2
Trombocitopenia autoinmune mediada por vacuna	2
Trombosis del seno sagital	1
Encefalomielitis	1
Mielitis transversa aguda	1
Polirradiculopatía axonal sensitivo motora secundaria Vasculitis ANCA positivo	1



FIGURA 1. Se observa dilatación de la coronaria derecha en paciente masculino de 18 años con enfermedad de Kawasaki pos vacuna AstraZeneca.



Figura 2. Masculino de 42 años pos vacunado con AstraZeneca. RM sec T2 STIR con médula evidenciando hiperintensidad a nivel cervical y dorsal, diagnosticado con mielitis longitudinal sin cambio al gadolinio.

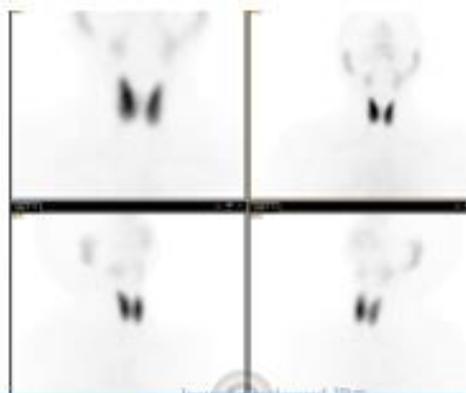


Figura 3. Gamagrama tiroideo con $10\text{mCi}^{99\text{m}}\text{Tc}$ (370MBq) de una paciente femenina de 40 años con enfermedad de Graves asociada a vacuna Pfizer-BioNTech. Donde se evidencia bocio difuso con hipercaptación de radiomarcador.

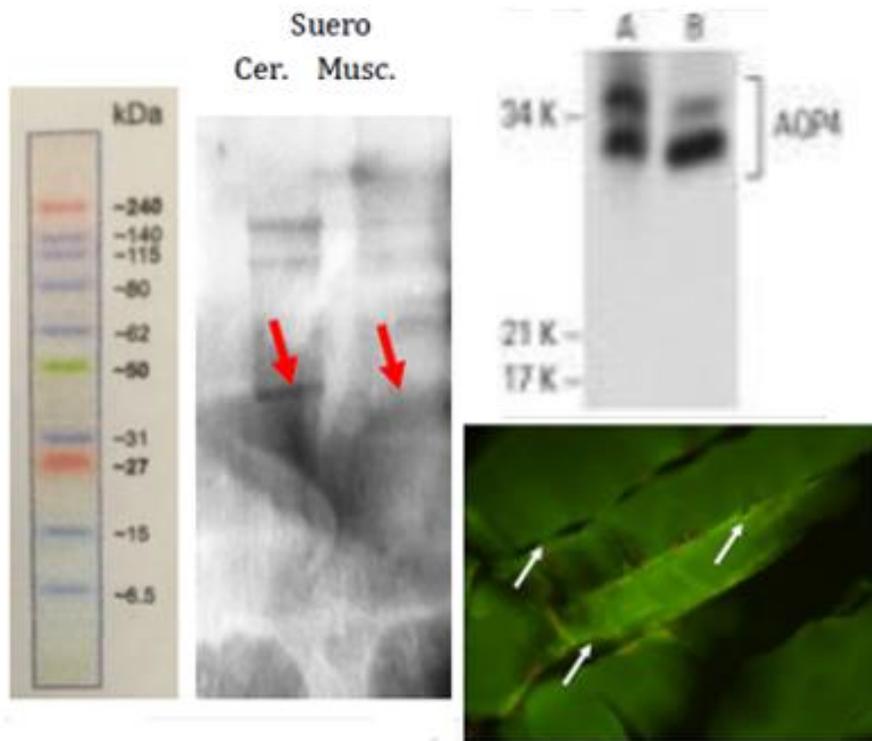


Figura 4. Femenina de 44 años con diagnóstico de neuromielitis óptica con aplicación previa de vacuna Aztrazeneca. Se buscó inmunoblot auto anticuerpos IgG para detectar AQP evidenciándose reconocimiento de AQP4 en suero (flechas rojas). Además, en cortes por congelación de musculo de ratón se incubaron con el suero del paciente por 24 horas (1;100) a 4°C, seguido de un secundario IgG de humano marcado con IFTC (verde). Se observa reconocimiento en suero de autolgs contra proteínas del sarcolema muscular correspondiente a AQPs (puntos verdes; flecha blanca).

Tabla 3. Características de pacientes con edad y sexo, tipo de vacuna aplicada, dosis que inicio la sintomatología, tiempos de aparición de los síntomas en días, síndrome o enfermedad autoinmune que engloba, comorbilidades y antecedentes de importancia. N=34.

Edad y sexo	Tipo de Vacuna	# Dosis Vacunas	Dosis que inicio los síntomas	Tiempo de aparición de síntomas (días)	Síndrome/Enfermedad Autoinmune	Comorbilidades y antecedentes de importancia
F 30 ^a	AstraZeneca	2	2	7	Síndrome de Guillain-Barré, variante Miller Fisher	Migraña Esporádica
M 64 ^a	AstraZeneca	2	2	7	Síndrome Guillain Barré (anti-Musk1)	Diabetes, hipertensión arterial sistémica y glaucoma
M 49 ^a	AstraZeneca	2	2	10	Síndrome de Guillain-Barré variante motora	Negados
M 24 ^a	AstraZeneca	1	1	60	Síndrome de Guillain-Barré variante motora	Negados
M 52 ^a	AstraZeneca	2	2	30	Síndrome de Guillain-Barré variante sensitiva motora	Hipertensión Arterial sistémica
M 45 ^a	AstraZeneca	2	2	60	Síndrome de Guillain-Barré variante Miller Fisher	Hipertensión arterial sistémica. COVID leve más de 3 meses previos a vacuna.
F 44 ^a	AstraZeneca	2	2	30	Síndrome de Guillain-Barré variedad Miller Fisher	Cefalea migrañosa
M 67 ^a	Sinovac / AstraZeneca	3	3	6	Síndrome de Guillain-Barré variante sensitiva motora	Negados
M 37 ^a	Sputnik	2	2	32	Síndrome de Guillain Barré	Hipertensión arterial sistémica
F 49 ^a	Sinovac	1	1	84	Síndrome de Guillain-Barré variedad Miller Fisher	Negados
F 40 ^a	Pfizer-BioNTech	2	2	45	Neuromielitis óptica	Negados
M 26 ^a	Moderna	2	2	20	Neuromielitis óptica	Negados

F 48 ^a	AstraZeneca	2	1	50	Neuromielitis óptica	Negados
F 22 ^a	Sputnik	2	2	5	Neuromielitis óptica	Negados. Covid leve más de 3 meses previos a vacuna.
F 50 ^a	Sputnik	2	2	10	Neuromielitis óptica	Negados
M 22 ^a	AstraZeneca	1	1	1	Mielitis longitudinal extensa	Negados
M 42 ^a	AstraZeneca	2	2	63	Mielitis longitudinal extensa, probable NMO	Negados
F 48 ^a	AstraZeneca	2	2	40	Mielitis longitudinal extensa	Negados. Covid leve más de 3 meses previos a vacuna
M 18 ^a	AstraZeneca	1	1	22	Enfermedad de Kawasaki	Negados
F 40 ^a	AstraZeneca	2	2	60	Enfermedad de Kawasaki asociado a Lupus eritematoso sistémico debutando por vacunación	Hipotiroidismo posquirúrgico por Ca Papilar de tiroides, Síndrome Stevens-Johnson (paracetamol)
M 28 ^a	Johnson & Johnson	1	1	33	Neuropatía autoinmune	Negados
F 49 ^a	AstraZeneca	2	1	1	Neuropatía autoinmune	Negadas. Antecedente de infección por SARS COV-2 evidenciada por anticuerpos séricos.
M 21 ^a	AstraZeneca	1	1	30	Encefalitis autoinmune NMDA positiva	Negados
F 44 ^a	AstraZeneca	2	2	10	Encefalitis autoinmune	Hipotiroidismo secundario a tiroiditis Hashimoto (2018)
F 40 ^a	Pfizer-BioNTech	2	2	2	Enfermedad de Graves	Hipertensión Arterial. Covid leve más de 3 meses previo a vacuna.
F 28 ^a	Pfizer-BioNTech	2	2	3	Enfermedad de Graves	Trastorno ansioso/depresivo

M 28 ^a	Cansino (1°) y Sputnik (2°)	Unidosis Cansino y refuerzo con Sputnik	6 días tras el refuerzo	6	Tiroiditis subaguda / parálisis hipokalémica	Negados
M 76 ^a	Astra-Zeneca	2	2	7	Tiroiditis subaguda	Negados
M 51 ^a	Pfizer-BioNTech primeras 2 y AstraZeneca refuerzo	3	3	3	Trombocitopenia inmune inducida por vacuna	Hipertensión arterial sistémica. COVID-19 leve más de 3 meses previos a vacuna.
M 28 ^a	AstraZeneca	2	2	0	Trombocitopenia Inmune inducida por vacuna	Dermatitis alérgica
M 63 ^a	AstraZeneca	3	3	10	Trombosis del seno sagital	Negados
M 50 ^a	AstraZeneca	1	1	60	Encefalomielitis	Negados
F 51 a	Sputnik V	2	2	1	Mielitis Transversa Aguda	Negados
F 65 ^a	Pfizer-BioNTech	2	2 (inicio síntomas en 1° dosis, exacerbación en 2° dosis)	7	Polirradiculopatía axonal sensitivo motora secundaria a Vasculitis ANCA positivo asociado a vacunación	Prediabetes / Osteoartrosis
M=masculino, F=femenino, a= años,						

Discusión.

Los datos obtenidos mediante el reporte de esta serie de casos sugieren la probable asociación de las vacunas contra COVID-19 y la aparición de fenómenos autoinmunes/inflamatorios que enumeramos previamente. Como se pudo observar, la vacuna AZD1222 fue la que se asoció con más frecuencia a la presentación de los casos. Los efectos adversos más comunes encontrados fueron de origen neurológico siendo el de mayor frecuencia el de Guillain Barré. Es posible que esto se deba a que la vacuna de AstraZeneca ha sido la mayormente aplicada. Según datos de la Secretaría de Relaciones Exteriores, al 7 de febrero de 2022 las farmacéuticas que más dosis han entregado al país son AstraZeneca con 90,558,300, Pfizer con 51,433,395 y en tercer lugar se encuentran con 20,000,000 cada una Sinovac y Sputnik, cuarto lugar CanSino con 14,137,260 y quinto lugar la vacuna Moderna con 6,272,000 aplicaciones (11). Las vacunas BNT162b2, Sputnik V y Moderna requieren de ultracongelación. Ante la extensión de México y las dificultades de transporte y alcance del plan de vacunación es posible que se haya preferido el uso de vacunas cuyos protocolos de almacenamiento son compatibles con las demás vacunas del sistema de vacunación universal de México como AstraZeneca, Sinovac, CanSino y Janssen (4).

Por otra parte, se ha recopilado información como reporta Watad, A.(8) et al en su estudio donde encontraron 27 pacientes post vacunados con efectos autoinmunes asociados como pericarditis idiopática (n = 2), neurosarcoidosis con neuropatía de fibras pequeñas (n = 1), desmielinización (n = 1) y miastenia gravis (n = 2); siendo el resto de efectos recaídas de enfermedad autoinmune de base. En nuestro estudio se encontró que predominaron los efectos neurológicos como síndrome de Guillain Barré, neuromielitis, mielitis o neuropatías. Se evidencia que existen diferencias en la frecuencia de los efectos adversos encontrados. Se debe enfatizar

que se han encontrados otros efectos adversos autoinmunes/inflamatorios en el contexto de infección aguda por SARS-CoV2 entre los que figuran trombocitopenia inmune, síndrome de Guillain- Barré, síndrome de Miller-Fisher, síndrome antifosfolípidos y síndrome similar a enfermedad de Kawasaki que debe verse si pudieran estar relacionados a las vacunas (8).

Dado que se ha visto previamente que la infección por COVID 19 estaba asociada a síndrome de Guillain Barré se deben realizar estudios para relacionar el riesgo en vacunas asociadas siendo que al momento solo existen reportes de casos descritos en cuanto a estas manifestaciones (21). En una revisión sistemática realizada en Taiwan donde buscaron casos relacionados de Guillain Barré a la vacunación contra COVID incluyendo publicaciones de distintos países, entre ellos México, se encontraron un total de 38 casos de los cuales 25 siendo que la mayoría fueron relacionados con la vacuna AztraZeneca. Comparando con nuestros resultados en nuestro estudio concuerda en que la vacuna AztraZeneca fue la mayormente relacionada con síndrome de Guillain Barré (20). En nuestro estudio el tiempo más temprano para aparición de sintomatología relacionada a síndrome de Guillain Barré fueron 7 días posteriores a la aplicación de la vacuna, las comorbilidades de los pacientes destacan Diabetes tipo 2 e Hipertensión arterial sistémica, sin embargo solo se encontraron en 4 pacientes por lo que se necesitan realizar estudios en busca de asociación.

En una carta dirigida al editor de *Clinical Immunology* un equipo griego de investigadores reportó un caso de lesiones granulomatosas en ambos codos 48h después de aplicada la primera dosis de vacuna BNT162b2 (Pfizer) en una mujer de 32 años trabajadora de la salud. Se postuló que aunque la vacunación contra COVID-19 no provoca eventos adversos inmunomediados, es posible que la respuesta inmunológica originada por la vacuna estimule vías de señalización previamente dañadas originando la manifestación de la enfermedad (12). En cuanto a

manifestaciones cutáneas vasculopáticas tras vacunación contra SARS-CoV2 se han descrito perniois, erupciones purpúricas y vasculitis. Además, es notable el reporte de una reacción inflamatoria retardada al relleno con ácido hialurónico en aplicaciones anteriores mayores a 1 año (13), lo cual puede representar un vínculo con lo descrito por Alijotas et al, (14) en 2012 en relación con síndrome de ASIA secundario a la aplicación cosmética de biomateriales de tal modo que incluso la aplicación de la vacuna contra la COVID-19 podría agregar un factor ambiental que ocasionara el escape de la inmunotolerancia a estas sustancias.

En cuanto a manifestaciones inflamatorias cardíacas postvacunación, una revisión recabó 139 pacientes con sospecha de miocarditis con media de edad de 15.8 años que iniciaron síntomas en una media de 2 días tras la vacunación. Hubo una frecuencia de 94% de vacunación de mRNA (Pfizer) y se notó que el inicio de la sintomatología fue en el 91% de ellos tras la segunda dosis. (15) . En nuestro estudio no se encontraron pacientes con miocarditis o pericarditis, debido que pudieran no haber ameritado hospitalización y no se cuenta con datos del servicio de admisión continua que funge como primer contacto de los pacientes.

Respecto a manifestaciones endocrinológicas se encontraron en nuestro estudio casos de tiroiditis y enfermedad de Graves en vacunación con BNT162b2 teniendo un inicio de síntomas en los pacientes de enfermedad de Graves casos a los 2 y 3 días de la aplicación respectivamente. Se han encontrado reporte de casos de tiroiditis subaguda relacionada a vacunación como lo refiere İremli BG et al, (22) con vacuna Coronavac, donde reportan 3 pacientes con tiroiditis con un tiempo de presentación de 7 días posteriores a la vacunación coincidiendo con nuestros reportes donde el tiempo de sintomatología se presentó en la primera semana con la vacuna BNT162b2; también en nuestro país existen reportes de casos aislados de enfermedad de Graves

y tiroiditis como reporta Vera-Lastra O et al (16), sin embargo faltan estudios para determinar la prevalencia de este tipo de efecto adverso.

En otro trabajo, se describieron 10 casos de enfermedades autoinmunes/inflamatorias nuevas y 17 de personas que contando con enfermedad autoinmune conocida y en control tuvieron un brote. Este estudio solo reportó pacientes vacunados con vacunas de mRNA (Pfizer y Moderna) siendo la BNT162b2 la que estuvo presente en 70% de los casos nuevos de enfermedad autoinmune/inflamatoria. Además, el tiempo límite para considerar los casos fue de 28 días (8).

En nuestro reporte el mayor tiempo entre aplicación de vacuna y aparición de enfermedad fue de 84 días para la vacuna de Sinovac y un caso de Guillain- Barré variedad Miller Fisher. Este síndrome fue el más común en nuestra serie de casos, lo que obliga recordar la histórica relación de esta enfermedad con la vacunación contra influenza en la pandemia de 2009 que terminó por aumentar la propuesta del mimetismo molecular como origen del fenómeno (17). En cuanto a las afectaciones neurológicas de carácter autoinmune/inflamatorio posiblemente asociadas a vacunación reportadas internacionalmente figuran encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), encefalitis aguda, mielitis transversa aguda, mielitis transversa longitudinal extensa, primera manifestación de esclerosis múltiple, trastornos del espectro de neuromielitis óptica, neuritis óptica, síndrome de Guillain- Barré, neuropatía de fibras pequeñas y miositis. (18). Nuestros casos reportados de mielitis longitudinal extensa se relacionaron posiblemente con la vacuna de AstraZeneca a los 1, 40 y 63 días, mientras que la mielitis transversa aguda a Sputnik V desarrollándose 1 día después de la aplicación. En el estudio de Kumar et al, (18) se reportó relación de mielitis transversa con vacunas de AstraZeneca, Moderna y Janssen en 8, 1 y 10 días pos vacunación.

Los reportes de casos son crecientes y asombrosamente heterogéneos. Prácticamente todas las vacunas contra la COVID-19 se han vinculado probablemente a efectos adversos de índole inflamatoria/autoinmune. Ya anteriormente se había propuesto que estos fenómenos podrían estar asociados a mimetismo molecular entre los tejidos humanos y algunos péptidos de la proteína S del coronavirus (5). Esta similitud, invita a pensar que así como la COVID-19 tiene una constelación de manifestaciones clínicas, éstas puedan ser evocadas nuevamente en mayor o menor grado por la inmunización activa por medio de las vacunas contra SARS-CoV2.

En el contexto de síndrome de ASIA es necesaria la exposición a un adyuvante para la generación de autoinmunidad (1). Es notable que en este momento los adyuvantes clásicos hayan sido, de algún modo, sustituidos por sustancias que lo mismo fungen como antígeno que como adyuvante de manera intrínseca (como las vacunas de mRNA y DNA en vectores virales) (10). El concepto clásico del fenómeno pos vacunación que refería constantemente al aluminio, continúa vigente pero ha dado paso al surgimiento de nuevas sustancias adyuvantes (como las nanopartículas lipídicas) a las que ahora hay que vigilar y cuyos perfiles de inmunogenicidad están debajo de la lupa.

Cabe destacar que estos eventos, cuya probabilidad de causalidad queda por confirmarse, no suceden en todas las personas vacunadas, por lo que es incierto el por qué en algunas personas se presentan estas manifestaciones. Es posible que para algunas personas las vías inmunitarias de señalización ya hayan estado dañadas y que la exposición a un virus tan “inmunorreactivo” provoque la pérdida de tolerancia por mecanismos que aún hay que descubrir (1).

El uso reciente de nuevas sustancias como adyuvantes en la vacunación en humanos es una coyuntura particular para aprender sobre los posibles efectos asociados. Los fenómenos

autoinmunes/inflamatorios post vacunación contra SARS-CoV2 deben tomar notoriedad para los médicos que evalúan trastornos como los enumerados en este reporte (2).

No es posible establecer una relación causal, pero este reporte de casos contribuye al conocimiento científico sobre los probables efectos autoinmunes/inflamatorios asociados a este gran momento de vacunación mundial. Anteponemos la postura en favor de la vacunación puesto que estos eventos suponen, hasta el momento, un problema de salud totalmente ensombrecido por el beneficio mayor de la inmunización de la población dada la letalidad con que la enfermedad ha atacado a México y al mundo. Nuestro estudio cuenta con algunas limitaciones como el tamaño muestral reducido, el diseño retrospectivo, la falta de seguimiento de los pacientes, así como el sesgo de información puesto que los datos se recabaron del expediente electrónico sin realizar cuestionarios directos a los pacientes. Dado que aún no se determinan los efectos autoinmunes a nivel mundial de las vacunas contra COVID 19 nuestro estudio es un preliminar para dar pauta a probables asociaciones dado que falta evidencia sobre este tema a nivel mundial.

Conclusiones

Este estudio es de los primeros que evalúan efectos adversos autoinmunes relacionados a vacunas contra SARS CoV-2 en población mexicana. Se encontraron diversos efectos secundarios asociados a autoinmunidad siendo los más relacionados de tipo neurológico y el más documentado el síndrome de Guillain Barré seguidos del tipo endocrinológico y reumatológico, por lo que se debe indagar el antecedente de vacunación en caso de presentar posteriormente enfermedad autoinmunitaria.

Se requieren más estudios que comprueben causalidad para poder determinar si estos fenómenos pueden o no ser justificados por la vacunación *per se* y si estos fenómenos pueden ser evitados cambiando la formulación de las vacunas, sus adyuvantes o excipientes, siendo que éste es un campo de creciente investigación.

Bibliografía

1. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. "ASIA" - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmune*. 2011 Feb;36(1):4-8. DOI: 10.1016/j.jaut.2010.07.003
2. Perricone C, Colafrancesco S, Mazor R, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun*. 2013 Dec;47:1-16. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.10.004
3. World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. [Internet]. Ginebra: WHO; 2021 [consultado el 09 de nov de 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
4. Gobierno de México. Política nacional de vacunación contra el virus SARS-CoV-2, para la prevención de la COVID-19 en México. Documento rector. [Internet] México: Enero de 2022. [consultado el 1 de feb de 2022]. Disponible en: <http://vacunacovid.gob.mx/wordpress/documentos-de-consulta/>
5. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2020 Aug; 19(8): 102597. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.autrev.2020.102597>
6. Meo SA, Bukhari IA, Akram J, et al. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Feb;25(3):1663-9. DOI: 10.26355/eurrev_202102_24877

7. Klein NP, Lewis N, Goddard K, et al. Surveillance for adverse events after COVID-19 mRNA vaccination. *JAMA*. 2021;326(14):1390–9. DOI:10.1001/jama.2021.15072
8. Watad A, De Marco G, Mahajna H, et al. Immune-mediated disease flares or new-onset disease in 27 subjects following mRNA/DNA SARS-CoV2 vaccination. *Vaccines* 2021, 9,435. DOI:10.3390/vaccines9050435
9. Liang Z, Zhu H, Wang X et al. Adjuvants for coronavirus vaccines. *Front. Immunol* 2020. 11:589833. DOI: 10.3389/fimmu.2020.589833
10. Heinz F, Stiasny K. Distinguishing features of current COVID-19 vaccines: knowns and unknowns of antigen presentation and modes of action. *npj Vaccines*. 2021 6:104. DOI:10.1038/s41541-021-00369-6
11. Secretaria de Relaciones Exteriores de México. Portal de transparencia. [Internet] México: Febrero de 2022. [consultado el 20 de feb de 2022]. Disponible en: <http://transparencia.sre.gob.mx/gestion-diplomatica-vacunas-covid/>
12. Akinosoglou K, Tzicaki I, Marangos M. Covid-19 vaccine and autoimmunity: Awakening the sleeping dragon. *Clinical Immunology*. 2021 Abr; 108721. DOI: 10.1016/j.clim.2021.108721
13. Avallone G, Quaglino P, et al. SARS-CoV-2 vaccine-related cutaneous manifestations: a systematic review. *Int J Dermatol* 2022. DOI: 10.1111/ijd.160663
14. Alijotas-Reig J, Garcia-Gimenez V, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome (ASIA) induced by biomaterial injection other than silicone medical grade. *Lupus* 2012 Oct; 21(12):1326-34. DOI: 10.1177/0961203312458838.

15. Truong D, Dionne A, *et al.* Clinically suspected myocarditis temporally related to COVID-19 vaccination in adolescents and Young adults: suspected myocarditis after COVID-19 vaccination. *Circulation*. 2022; 145:345-356. DOI: 10.1161/circulationaha.121.056583.
16. Vera-Lastra O, Ordinola Navarro A, Cruz Domiguez MP, *et al.* Two cases of Graves' disease following SARS-CoV-2 vaccination: an autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Thyroid*. 2021 Sep;31(9):1436-9. DOI: 10.1089/thy.2021.0142
17. Segal Y, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. *Cellular & molecular immunology*. 2018 March. 15, 586-594. DOI: 10.1038/cmi.2017.151
18. Kumar R, Kumar V. Spectrum of neurological complications following COVID-19 vaccination. *Neurological sciences*. 2022. 43:3-40. DOI: 10.1007/s10072021-05662-9.
19. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Publicado en el Diario Oficial de la Federación el día 06 de enero de 1987.
20. Shao SC, Wang CH, Chang KC, Hung MJ, Chen HY, Liao SC. Guillain-Barré Syndrome Associated with COVID-19 Vaccination. *Emerg Infect Dis*. 2021 Dec;27(12):3175-3178. DOI: 10.3201/eid2712.211634.
21. Koike H, Chiba A, Katsuno M. Emerging Infection, Vaccination, and Guillain-Barré Syndrome: A Review. *Neurol Ther*. 2021 Dec;10(2):523-537. DOI: 10.1007/s40120-021-00261-4.

22. İremli BG, Şendur SN, Ünlütürk U. Three Cases of Subacute Thyroiditis Following SARS-CoV-2 Vaccine: Postvaccination ASIA Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Aug 18;106(9):2600-2605. DOI: 10.1210/clinem/dgab373. PMID: 34043800; PMCID: PMC8194612.

ANEXO 2:

Anexo 2. Hoja de recolección de datos “FRECUENCIA ENTRE LOS EFECTOS ADVERSOS POSVACUNA SARS COV2 COMO PARTE DE SINDROME DE ASIA EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA”

Fecha de llenado:			
Folio:			
Nombre del paciente.			
Fecha de ingreso a hospital:			
Servicio tratante:			
Investigador:			
Tipo de vacuna aplicada:			
Dosis de vacuna aplicada:			
Fecha de aplicación de primera dosis:			
Fecha de aplicación de segunda dosis:			
Edad			
IMC	Peso bajo	Sobrepeso	Obesidad
Peso:			
Talla:			
Sexo			
Cumple criterios ASIA	Sí		No
Miocarditis	Sí		No
Esclerosis múltiple	Sí		No
Síndrome Guillain Barré	Sí		No
Trombocitopenia con síndrome de trombosis con trombocitopenia	Sí		No
Neuropatía	Sí		No
Enfermedad de Kawasaki	Sí		No
Tiroiditis subaguda	Sí		No
Enfermedad autoinmune previa	Sí:		no
Otro tipo de enfermedad autoinmune pos vacuna, cual:			
Inicio de síntomas	A los días:		
Manifestaciones clínicas			

Laboratoriales asociados:				
Anticuerpos séricos:				
Tipo de egreso del hospital	Alta voluntaria	Alta por mejoría	Defunción	Traslado a otra unidad

Anotaciones:

ANEXO 3: Criterios diagnósticos para síndrome de ASIA

Criterios principales:
<ul style="list-style-type: none">● Exposición a estímulos externos (infección, vacuna, silicona, adyuvante) antes de manifestaciones clínicas.● La aparición de manifestaciones clínicas "típicas":<ul style="list-style-type: none">○ Mialgia, miositis o debilidad muscular○ Artralgia y / o artritis○ Fatiga crónica, sueño no reparador o alteraciones del sueño.○ Manifestaciones neurológicas (especialmente asociadas con la desmielinización)○ Deterioro cognitivo, pérdida de memoria.○ Pirexia, sequedad de boca● La eliminación del agente incitante induce una mejoría● Biopsia típica de órganos afectados
Criterios menores:
<ul style="list-style-type: none">● La aparición de auto anticuerpos o anticuerpos dirigidos al sospechoso● Auxiliar● Otras manifestaciones clínicas (p. Ej., Síndrome de intestino irritable)● HLA específico (es decir, HLA DRB1, HLA DQB1)● Evolución de una enfermedad autoinmune (es decir, EM, SSc)
Para realizar diagnóstico tiene que tener exposición previa a un adyuvante cumpliendo 2 criterios mayores, o un criterio mayor con uno menor