

Anaphylaxis caused by vaccines

Anafilaxia causada por vacunas

Pablo Perea-Valle,¹ Carlos Julio Delgado-Aguirre,¹ Belkis Grindeli Villafuerte-Domínguez,¹ Blanca Estela Del Río-Navarro¹

Abstract

Even though the SARS-CoV-2 pandemic represents a historical challenge, science has had an exponential development, and the current vaccination campaigns are proof of this. Unfortunately, along came misinformation and myths regarding their production and their adverse effects. For this reason, we have considered of utter importance to review anaphylaxis, one of the most feared vaccine adverse events. Anaphylaxis can be defined as a life-threatening acute and systemic allergic reaction, with a wide clinical spectrum, which can be explained by many immunological mechanisms, and whose diagnostic complexity demands the fulfillment of strict criteria. Though infrequent, any vaccine has the potential to trigger anaphylaxis. In the United States, for the new SARS-CoV-2 vaccines, rates from 1:200 000 (Pfizer-BioNTech) to 1:360 000 doses (Moderna) have been estimated. Vaccine adverse events can be mediated by hypersensitivity reactions, either allergic or not. Unlike a typical drug allergy, rarely is the active ingredient responsible for the reaction. Therefore, excipients must be considered during the approach to this problem. Vaccine associated anaphylaxis has to be referred to an allergist so as to guarantee the maximum benefit for the patient and improve the vaccines' security profile.

Key words: Hypersensitivity; Anaphylaxis; Vaccination

Resumen

A pesar de la difícil situación que se enfrenta con la actual pandemia de COVID-19, la ciencia ha tenido un desarrollo exponencial. Si bien la inmunización contra esa enfermedad ha sido posible gracias a ello, desafortunadamente se ha acompañado de desinformación y mitos en torno a su fabricación y reacciones adversas. Por tal razón, es importante revisar una de las reacciones adversas a vacunas más temidas para el personal de salud y la población general, la anafilaxia. La anafilaxia se define como una reacción alérgica aguda y sistémica que puede poner en riesgo la vida; se asocia con distintos mecanismos inmunológicos, factores desencadenantes y manifestaciones clínicas. Su diagnóstico puede ser confuso, por lo que se han establecido diferentes criterios. Todas las inmunizaciones tienen el potencial de desencadenar anafilaxia, aunque este evento es poco frecuente. Respecto de las vacunas contra el coronavirus SARS-CoV-2, en Estados Unidos se ha reportado una tasa de anafilaxia de 1:200 000 para la vacuna Pfizer-BioNTech, y de 1:360 000 para la vacuna de Moderna. Al igual que un fármaco, las vacunas pueden presentar efectos adversos mediados por mecanismos de hipersensibilidad, pero a diferencia de lo que sucede con los medicamentos, el principio activo rara vez es el responsable; es más frecuente que las reacciones indeseadas se deban a los excipientes. La sospecha de una 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.

Palabras clave: Hipersensibilidad; Anafilaxia; Vacunación

¹Secretaría de Salud, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Departamento de Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México, México

Correspondencia: Pablo Perea-Valle.
pablopv28@gmail.com

Recibido: 2021-10-03
Aceptado: 2021-10-07
DOI: 10.29262/ram.v69iSupl1.989

Introducción

La vacunación es uno de los programas más seguros y efectivos para la salud pública. Su éxito ha sido tal que varias de las enfermedades que previenen son poco conocidas por el personal de salud.

La actual pandemia de COVID-19 nos ha recordado la importancia de continuar la investigación sobre este tema; y si bien la cobertura mundial ha sido unos de los problemas más críticos, la reticencia a la inmunización es un desafío creciente en el que intervienen factores como la experiencia con los servicios de salud, los antecedentes familiares, la confianza en la ciencia y las autoridades competentes, así como las redes sociales para rechazar y demorar la aplicación de una vacuna.¹

La percepción sobre la seguridad de las inmunizaciones es otro cofactor involucrado; de hecho, Ruitter *et al.* demostraron que una mayor apreciación de los riesgos que de los beneficios favorece el rechazo a esta intervención.² Por tal motivo, esta revisión tiene como objetivo recordar a los médicos que las vacunas tienen efectos adversos, como cualquier otro medicamento; y en efecto, estos pueden ser mediados por un mecanismo de hipersensibilidad. Asimismo, se ahonda en su correcta clasificación y su abordaje diagnóstico. Afortunadamente la anafilaxia es un evento muy raro tras la vacunación, por lo cual los beneficios de protección contra una enfermedad mortal sobrepasan abismalmente a los riesgos de esta.

En el caso de las vacunas para el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, se ha reportado en Estados Unidos una tasa de anafilaxia de 1:200 000 para la vacuna Pfizer-BioNTech, y de 1:360 000 para la vacuna de Moderna.³

Definiciones de anafilaxia y anafilaxia inducida por vacunas

La anafilaxia es una reacción alérgica aguda y sistémica que puede poner en riesgo la vida y se asocia con distintos mecanismos inmunológicos, factores desencadenantes y manifestaciones clínicas. Es precisamente por esta variabilidad que se han establecido criterios, los cuales permiten diagnosticarla cuando se cumple al menos uno de tres escenarios.⁴ (Cuadro 1).

Sin embargo, desde el punto de vista operativo, y con el objetivo de establecer una referencia para los estudios de seguridad de vacunas, The Brighton Collaboration Allergic Reactions Working Group elaboró una definición que asigna tres grados de certeza, dependiendo de la combinación de criterios mayores y menores, siendo el nivel 1 el caso con la mayor certeza diagnóstica y el nivel 3 el caso con la menor certeza diagnóstica (Cuadro 2). Para mantener una especificidad suficiente, el involucro de dos o más sistemas orgánicos es indispensable en cualquier nivel de la definición, y siempre debe incluir a los sistemas cardiovascular o respiratorio. Este trabajo constituye el estándar de oro en lo que concierne a los casos de anafilaxia posteriores a la inmunización.⁵

La World Allergy Organization también propuso una definición muy amplia.⁶ Por su parte, el National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network elaboró una definición operacional más específica, aunque empleada principalmente para la evaluación clínica de los pacientes.⁷

Epidemiología de la anafilaxia a vacunas

Todas las inmunizaciones tienen el potencial de desencadenar una anafilaxia, aunque es un evento muy poco frecuente. Un estudio histórico publicado por Bohlke *et al.*, estimó una tasa de incidencia de anafilaxia en niños y adolescentes de 0.65 (95 % IC, 0.21-1.53) casos por 1 000 000 de vacunas aplicadas.⁸ Un estudio poblacional más reciente que incluyó niños y adultos, identificó 33 casos de anafilaxia entre 25 173 965 dosis, es decir, 1.31 (95 % IC, 0.9-1.84) casos por 1 000 000 de vacunas aplicadas. Entre otros hallazgos se puede mencionar que las tasas fueron similares por edad, destacando que no se identificaron casos en pacientes menores de 4 años, lo que probablemente se debe a la dificultad para aplicar los criterios de Brighton en este grupo etario y al predominio de casos de mujeres comparados con hombres. Asimismo, las tasas para una inmunización en específico fueron difíciles de cuantificar, ya que la mayoría de las vacunas fueron administradas concomitantemente. Sin embargo, se encontró que la vacuna trivalente de influenza fue el principal contribuyente al total con una incidencia de 1.35 (95 % IC, 0.65-2.47) casos por 1 000 000 de vacunas aplicadas. Esto se puede explicar porque es la vacuna con el mayor número de dosis en el periodo evaluado.⁹ (Cuadro 3).

En una revisión de 2016, la World Allergy Organization reportó una tasa estimada de anafilaxia a vacunas de entre uno en 100 000 a uno en 1 000 000.¹⁰ Este cálculo es complejo, ya que un gran número de reacciones no es registrado o se obtiene a partir de una encuesta. En el caso de México, la anafilaxia está comprendida dentro de los eventos presuntamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) de tipo grave, que generalmente se limitan a una presentación dentro de los primeros 30 días posteriores a la inmunización. De 2014 a 2019, se notificaron 13 365 eventos, de los cuales 10.2 % (1337) se catalogaron como graves; siendo las principalmente involucradas las vacunas contra la influenza, la vacuna contra la tuberculosis (BCG), la vacuna contra la difteria, el tétanos, la tosferina, la poliomeilitis, el *Haemophilus influenzae* tipo B y la hepatitis B (hexavalente) y la vacuna contra la difteria, la tosferina y el tétanos (DPT).¹¹

Fisiopatología de las reacciones de hipersensibilidad inducidas por vacunas

Las reacciones de hipersensibilidad inducidas por vacunas pueden explicarse por los mecanismos fisiopatológicos que se detallan a continuación:¹² (Figura 1)

Cuadro 1. Criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia

Criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia

1. Inicio agudo de la enfermedad (minutos a horas) con involucro de la piel, mucosas o ambos (urticaria generalizada prurito, eritema, edema de labios, lengua o úvula) y al menos uno de los siguientes:
 - a) Compromiso respiratorio (disnea, sibilancias, estridor, flujo espiratorio pico reducido, hipoxemia)
 - b) Presión arterial disminuida o síntomas asociados con disfunción orgánica (hipotonía, síncope, incontinencia)
2. Dos o más de los siguientes ocurren rápidamente tras la exposición a un alérgeno probable para el paciente en cuestión:
 - a) Involucro de piel o mucosas (urticaria generalizada, prurito, eritema, edema de labios, lengua o úvula)
 - b) Compromiso respiratorio (disnea, sibilancias, estridor, flujo espiratorio pico reducido, hipoxemia)
 - c) Presión arterial disminuida o síntomas asociados con disfunción orgánica (hipotonía, síncope, incontinencia)
 - d) Síntomas gastrointestinales súbitos (dolor abdominal, vómito)
3. Presión arterial disminuida tras la exposición a un alérgeno probable para el paciente en cuestión:
 - a) Pacientes pediátricos, presión arterial sistólica baja para la edad o una disminución mayor a 30 %, con respecto de la presión arterial sistólica
 - b) Pacientes adultos, presión arterial sistólica menor a 90 mm Hg o una disminución mayor a 30 %, con relación a su basal

Fuente: referencia 4.

- Activación y degranulación de los mastocitos por el entrecruzamiento del receptor FcεRI mediado por el complejo IgE/antígeno. Representa la reacción de hipersensibilidad tipo I de Gell y Coombs, en la cual los anticuerpos IgE producidos como respuesta a los antígenos, excipientes o proteínas residuales de las vacunas, se unen entrecruzadamente al receptor FcεRI localizado en los mastocitos y basófilos provocando la activación de estas células, y por lo tanto la liberación del contenido de sus mediadores preformados. Usualmente las manifestaciones clínicas se presentan dentro de los primeros minutos hasta cuatro horas después de la exposición al agente responsable.^{13,14}
- Pseudoalergia relacionada con la activación del complemento (CARPA, por sus siglas en inglés). El cuadro clínico dado por este mecanismo es indistinguible de una reacción de hipersensibilidad tipo I; sin embargo, cabe destacar dos aspectos, que IgE no participa en la liberación de los mediadores preformados y que puede darse aún con la primera exposición al agente en cuestión, es decir, no hay fases de sensibilización ni efectora.¹⁵ Resumidamente, el desencadenante activa la cascada del complemento tras adherirse a anticuerpos IgG e IgM, con la consecuente producción de anafilotoxinas, estas se unen a sus respectivos receptores localizados en los mastocitos dando lugar a la liberación de sus mediadores. Esta vía explica por qué la administración de medicamentos micelares o liposomales puede derivar en una anafilaxia no alérgica.¹⁶ Entre los fármacos de este grupo se encuentran algunas presentaciones de doxorubicina, anfotericina B y daunorubicina.¹⁷
- Activación directa de los mastocitos mediante la activación del receptor MRGPRX2 (Mas-related G protein-

coupled receptor X2). Otro tipo de anafilaxia no alérgica puede ser inducido por la activación directa del receptor MRGPRX2. Por esta vía puede no haber IgE específica detectable y los niveles de triptasa sérica pueden encontrarse en rangos de normalidad.¹⁸

Componentes de las vacunas que pueden provocar anafilaxia

Como ya se ha comentado, al igual que un fármaco, las inmunizaciones pueden presentar efectos adversos mediados por mecanismos de hipersensibilidad. No obstante, a diferencia de lo que sucede con los medicamentos, rara vez el principio activo (los antígenos de las vacunas, como los microorganismos enteros, fragmentos de estos o toxoides) es el responsable. Es más frecuente que estas reacciones se deban a excipientes, por ejemplo estabilizadores, adyuvantes, conservadores, antibióticos, sustancias residuales del medio de cultivo, látex.^{19,20}

Estabilizadores

Gelatina (mediada por IgE)

La gelatina es un producto derivado del colágeno parcialmente hidrolizado de mamíferos (porcinos o bovinos) o peces. Hay que tener en cuenta que la gelatina de origen bovino o porcino tienen una reactividad cruzada amplia entre ellas, mas no completa.²¹ Es posible encontrar este excipiente en las vacunas contra el sarampión, la rubéola la parotiditis (SRP), la varicela, la influenza y la encefalitis transmitida por garrapatas.¹⁰ Igualmente, puede hallarse en las vacunas contra la fiebre amarilla y la rabia.²² Al contemplar esta sustancia como posibilidad etiológica de una anafilaxia a vacunas, esta no puede ser descartada si se tolera la ingesta de gelatina. Lo

Cuadro 2. Definición de un caso de anafilaxia. Criterios de Brighton

Anafilaxia

Los niveles 1 a 3 comprenden el espectro de certeza diagnóstica de anafilaxia, siendo el nivel el mayor grado de certidumbre

Para todos los niveles de certeza diagnóstica

La anafilaxia es un síndrome clínico caracterizado por:

- Inicio súbito
- Progresión rápida de signos y síntomas
- Involucro múltiple (≥ 2) de los siguientes sistemas orgánicos

Nivel 1 de certeza diagnóstica

- ≥ 1 criterio dermatológico mayor
- ≥ 1 criterio cardiovascular mayor o ≥ 1 criterio respiratorio mayor

Nivel 2 de certeza diagnóstica

- ≥ 1 criterio cardiovascular mayor y ≥ 1 criterio respiratorio mayor o
- ≥ 1 criterio cardiovascular o respiratorio mayor y
- ≥ 1 criterio menor involucrando ≥ 1 sistema orgánico distinto (además de los sistemas cardiovascular o respiratorio) o
- ≥ 1 criterio dermatológico mayor y ≥ 1 criterio cardiovascular menor o un criterio respiratorio menor

Nivel 3 de certeza diagnóstica

- ≥ 1 criterio cardiovascular o respiratorio menor
- ≥ 1 criterio menor de ≥ 2 o más sistemas orgánicos

No es anafilaxia

Nivel 4

Anafilaxia reportada, pero con evidencia insuficiente para cumplir cualquiera de los niveles de certeza diagnóstica ya especificados

Nivel 5

No es anafilaxia. No hay un inicio súbito ni una rápida progresión de los signos y síntomas

Criterios para definir caso de anafilaxia

Mayores

Menores

Dermatológicos o de mucosas

- Urticaria o eritema generalizados
- Angioedema, localizado o generalizado
- Prurito generalizado con erupción cutánea

- Prurito generalizado sin erupción cutánea
- Sensación generalizada de ardor
- Urticaria en el sitio de aplicación de la vacuna
- Hiperemia y prurito ocular

Cardiovasculares

- Hipotensión
- Diagnóstico clínico de choque no compensado sugerido por la combinación de al menos tres de los siguientes:
 - a) Taquicardia
 - b) Llenado capilar > 3 s
 - c) Volumen de pulsos centrales reducido
 - d) Disminución o pérdida del estado de alerta

- Circulación periférica disminuida sugerida por la combinación de al menos dos de los siguientes:
 - a) Taquicardia
 - b) Llenado capilar > 3 s sin hipotensión
 - c) Disminución del estado de alerta

Respiratorios

- Sibilancias bilaterales
- Estridor
- Edema de vía aérea superior (labios, lengua, faringe, úvula o laringe)
- Dificultad respiratoria, caracterizada por al menos dos de los siguientes:
 - a) Taquipnea
 - b) Uso aumentado de músculos respiratorios accesorios (esternocleidomastoideo, intercostales)
 - c) Retracción
 - d) Cianosis
 - e) Quejido

- Tos seca persistente
- Voz ronca
- Dificultad respiratoria sin sibilancias o estridor
- Sensación de obstrucción a nivel de la faringe
- Estornudos, rinorrea

Gastrointestinales

- Diarrea
- Dolor abdominal
- Náusea
- Vómito

Laboratorio

Elevación de triptasa sérica superior al rango de normalidad

Fuente: Referencia 5.

cual se debe a que dicha vía permite su digestión en pequeños fragmentos peptídicos con menor potencial alergénico.²³

Hay que recordar que la gelatina está hecha a base de tendones, cartilago y piel de algunos mamíferos, por lo que representa una fuente potencial de proteínas con grados variables de glicosilación. También puede obtenerse del pescado, aunque su composición de aminoácidos es tan diferente que no hay reactividad cruzada con su contraparte en mamíferos.²⁴ Este componente se puede hallar en distintos alimentos y en productos de uso médico, como agentes hemostáticos, líquidos intravenosos coloides, cápsulas, injertos y cánulas.²⁵

Para su abordaje se puede recurrir a una IgE específica para gelatina o a pruebas epicutáneas, preparando un extracto que se obtiene al disolver 5g de gelatina azucarada de cualquier sabor en 5 mL de solución salina.²⁶

En algunos países se ha quitado a la gelatina de las vacunas, o se ha optado por una variante completamente hidrolizada, lo que se ha asociado a una marcada disminución de las reacciones alérgicas a estas inmunizaciones.²¹

Alfa-gal (galactosa-alfa-1, 3-galactosa, mediada por IgE)

Este oligosacárido, que se encuentra en los tejidos de todos los mamíferos a excepción de los primates, debe tomarse en cuenta en anafilaxia a fármacos cuya manufactura se basa en líneas celulares de mamíferos o anticuerpos, tal es el caso del cetuximab.²⁷ Por lo tanto, los paciente sensibilizados a los residuos de alfa-gal provenientes de carne de mamíferos pueden tener una cosensibilización o una coalergia a la gelatina.²⁸ Un reporte de caso es una anafilaxia a la vacuna contra la varicela zóster, en un paciente con alergia conocida a carnes rojas.²⁹

Cuadro 3. Incidencia de anafilaxia por tipo de vacuna

Vacuna	Incidencia de anafilaxia
Vacuna que protege a los niños pequeños contra la difteria, el tétanos y la tosferina (DTaP)	0.95 por 1 000 000 de dosis 0.36 por 100 000 dosis 2.07 por 1 000 000 de dosis
Influenza	7 por 3 300 000 dosis (IIV) 0 entre 232 406 dosis (LAIV)
Sarampión, rubéola y parotiditis (SRP)	0.06 por 100 000 dosis 5.14 por 1 000 000 de dosis
Varicela	0 por 1 300 000 dosis
Fiebre amarilla	0.42 a 1.8 por 100 000 dosis
Meningocócica conjugada (Men ACWY)	7 casos sospechosos entre 8 200 000 dosis
Virus de papiloma humano (VPH)	2.6 por 100 000 dosis

Fuente: referencia 67.

Dextrano (mediado por CARPA)

Las reacciones de hipersensibilidad a este estabilizador no son frecuentes, y son marcas específicas de las vacunas contra SRP y BCG las que se han visto involucradas, aunque ya no se encuentran disponibles en el mercado.³⁰ El dextrano puede hallarse ocasionalmente en las vacunas contra el rotavirus. Se ha planteado que el mecanismo fisiopatológico participante es la pseudoalergia relacionada con la activación del complemento.³¹

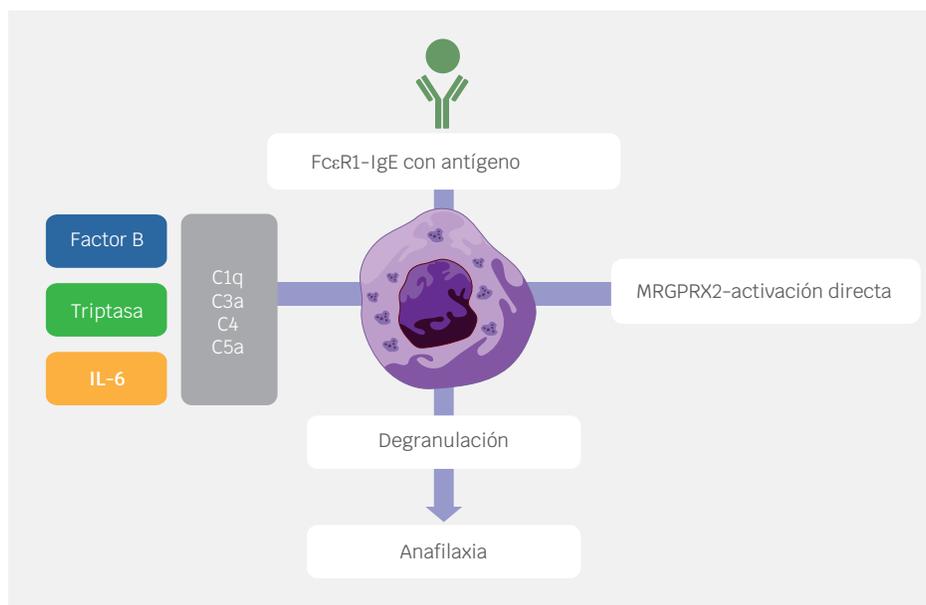


Figura 1. Las reacciones de hipersensibilidad inducidas por vacunas pueden explicarse por los siguientes mecanismos fisiopatológicos: a) Activación y degranulación de los mastocitos por el entrecruzamiento del receptor FcεR1 mediado por el complejo IgE/antígeno. b) Pseudoalergia relacionada con la activación del complemento (CARPA). c) Activación directa de los mastocitos mediante la activación del receptor MRGPRX2 (Mas-related G protein-coupled receptor X2). El primero corresponde a una reacción de hipersensibilidad alérgica, mientras que los dos últimos explican las respuestas de hipersensibilidad no alérgicas. Referencia 12.

Adyuvantes y conservadores

AS03

AS03 es el nombre comercial de un adyuvante basado en escualeno empleado en productos de GlaxoSmithKline). En Canadá se reportó un aumento en la tasa de anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad inmediatas asociado con este adyuvante presente en la vacuna contra la influenza H1N1, pero hasta el momento no hay evidencia concluyente de que tales eventos se deben a este excipiente.^{32,33}

Timerosal

Este conservador es utilizado cada vez con menos frecuencia, debido a su contenido de mercurio y a la supuesta intoxicación con este metal pesado.³⁴ Sin embargo, se tiene que aclarar que el agente tóxico es el metilmercurio, no el etilmercurio (timerosal). Además, los estudios realizados al respecto no demuestran un vínculo entre la aplicación de las vacunas que contienen timerosal y los trastornos del espectro autista y del neurodesarrollo.³⁵

Zheng y Dreskin estudiaron un cuadro de anafilaxia en una paciente adulta tras recibir una vacuna contra la influenza que contenía timerosal. Proponen que actuó como hapteno, pero no pudieron demostrar la presencia de IgE específica.³⁶

Sustancias residuales del medio de cultivo

Proteína de leche de vaca (mediada por IgE)

Kattan *et al.* documentaron ocho casos de pacientes pediátricos que tuvieron anafilaxia a los refuerzos de las vacunas DTaP, DTP o Tdap. Todos ellos tuvieron en común una alergia grave a la proteína de la leche de vaca, caracterizada por niveles elevados de IgE específica para leche y con antecedentes de reacciones a productos contaminados con trazas de leche. Los empaques de las marcas Adacel, Boostrix, Daptacel, Infanrix, Kinrix, Pediarix y Pentacel especifican que la toxina tetánica es producida mediante el crecimiento de *C tetani* en un medio Latham modificado, derivado de la caseína bovina; o en un medio Mueller-Miller que contiene ácidos casamino derivados de la leche de vaca. Si bien se debe continuar con el esquema de inmunización habitual, este estudio sugiere precaución al aplicar estas dosis de refuerzo en niños altamente sensibles a la proteína de leche de vaca.^{20,37}

Ovoalbúmina (mediada por IgE)

La alergia al huevo afecta entre 0.5 % y 2 % de la población pediátrica. La mayoría de los pacientes la superan en una edad escolar, aunque puede persistir ocasionalmente o debutar incluso en la etapa adulta.³⁸ En países en vías de desarrollo no se cuenta con información precisa respecto de su prevalencia; sin embargo, se considera que es una de las principales causas de alergia alimentaria.³⁹ Si bien algunas vacunas (SRP, influenza y fiebre amarilla) pueden contener

ovoalbúmina por el medio en el que se desarrollan, y anteriormente se recomendaba evitar su aplicación en pacientes alérgicos al huevo, estas directrices se han modificado recientemente.²¹

La vacuna SRP se produce en cultivos de fibroblastos de embriones de pollo, pero su contenido de ovoalbúmina se ha estimado en nanogramos.^{21,40} Por lo tanto, es una cantidad muy reducida como para esperar que pudiera desencadenar una reacción alérgica, y no está contraindicada su aplicación en pacientes con alergia al huevo.^{41,42}

Las vacunas contra la influenza (IIV y LAIV) derivan del cultivo del virus en embriones de pollo. Esto justificó su evitación en pacientes con esta alergia alimentaria, por la presencia de proteínas de huevo y reportes de anafilaxia tras su aplicación.⁴³ No obstante, esta última recomendación ha cambiado, ya que en la actualidad no solo existen vacunas recombinantes, sin uso de huevo, desarrolladas en líneas celulares de mamíferos; sino también en la fabricación habitual que ha limitado su contenido de ovoalbúmina a 1 µg por dosis, con un bajo riesgo de reacción alérgica. No es necesario dividir la dosis, ni realizar un abordaje diagnóstico previamente, ni asegurar la tolerancia a la ingesta de este alimento, siempre y cuando se cumpla con estas características.⁴⁴ Para asegurarse del tipo de inmunización y de su contenido de ovoalbúmina se puede consultar la página web <https://www.vaccinesafety.edu>, cuyos detalles se explican más adelante en este texto.

Las únicas vacunas para las cuales los pacientes con alergia a huevo ameritan una valoración previa por parte de un alergólogo son las de la fiebre amarilla y la fiebre Q, ya que son las inmunizaciones con la mayor concentración residual de proteína de huevo.⁴⁴

Levaduras

Las vacunas de hepatitis B y la cuadrivalente del virus de papiloma humano pueden contener proteínas residuales de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, hasta 25 mg por dosis y 7 µg por dosis respectivamente.^{21,45,46} También se ha reportado en las vacunas neumocócica (PCV13) y en algunas contra meningococo y tifo oral.⁴⁷ La alergia a esta levadura y las reacciones adversas atribuidas a su presencia en las vacunas son muy raras. En caso de que el paciente refiera alergia en cualquiera de estas dos situaciones es conveniente realizar un abordaje diagnóstico.¹⁰

Antibióticos

Es probable que las vacunas SRP, contra la poliomielitis y la influenza contengan pequeñas cantidades de neomicina, gentamicina, polimixina B y estreptomina, las cuales se usan para evitar la contaminación del medio de cultivo con bacterias u hongos.³⁰ Si bien las dosis terapéuticas tienen una nimia probabilidad de provocar una reacción sistémica, la asociación con las inmunizaciones no ha sido bien docu-

mentada al tratarse de trazas. De abordar a un paciente con una alergia inmediata confirmada a estos antibióticos se recomienda evitar la aplicación de vacunas que los contengan.⁴⁸

Látex (mediado por IgE)

La exposición a látex en las vacunas se relaciona con el empaque, ya sea en los viales o en los émbolos de las jeringas.¹⁰ A diferencia de lo que sucede con los productos de látex flexibles, la forma del látex en estos componentes no permite su fácil extracción.⁴⁹ Es por esta razón que los cuadros de anafilaxia a vacunas secundarios al látex son muy infrecuentes. Al momento de aplicar una inmunización en un paciente alérgico al látex, solo se requiere tener la precaución de emplear guantes libres de este producto.²¹

Liposoma pegilado (mediado por IgE o CARPA)

En las nanopartículas pegiladas, el polietilenglicol (PEG) es un compuesto de poliéter derivado del óxido de etileno conjugado en forma de micela (monocapa lipídica) o liposoma (bicapa lipídica) que se utiliza como plataforma de administración de distintos productos. Este componente se encuentra habitualmente como excipiente en artículos, por ejemplo laxantes, corticoesteroides, antibióticos, cosméticos, emolientes y jabones.⁵⁰ En el caso de las inmunizaciones, el PEG está presente en las vacunas de ARNm.⁵¹ Los alérgenos potenciales de la vacuna de Pfizer-BioNtech son el 2-[polietilenglicol-2000]-N y la N-ditetradecilacetamida, mientras que el de la vacuna de Moderna es el PEG2000 dimirostol glicerol.^{52,53}

La alergenidad del PEG se correlaciona con su peso molecular.¹⁹ Si bien se han descrito reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE y CARPA, hasta el momento es limitada la evidencia sobre el componente responsable de los efectos adversos reportados para las vacunas contra COVID-19. Las agencias europea y estadounidense que regulan medicamentos recomiendan que no se les aplique la segunda dosis a los pacientes con una reacción de hipersensibilidad documentada a cualquier vacuna contra la COVID-19, o alguno de sus componentes.⁵⁴

Para el abordaje diagnóstico no hay extractos aprobados de PEG para su uso en humanos. El único PEG puro de uso clínico y disponible comercialmente para pruebas cutáneas es la solución de Macrogol a 10 % (PEG 3350). Otros protocolos recomiendan usar el PEG contenido en las presentaciones de esteroides inyectables, ya que no habría interferencia con la interpretación inmediata de estos estudios; sin embargo, es la concentración de PEG que contienen es baja.^{55,56}

Polisorbatos (mediados por IgE o CARPA)

Los polisorbatos son estructuralmente similares a PEG al contar con múltiples cadenas repetidas derivadas del óxido de etileno. Al tener cualidades similares se utilizan también como excipientes en múltiples fármacos, y en el caso de las inmunizaciones son potenciales alérgenos de las vacunas de

AstraZeneca ChAdOx1, Ad26.COVS.2.S y Novavax NVX-CoV2373.^{54,57}

Pacientes alérgicos al polisorbato se han sensibilizado vía polietilenglicol, por medio de un mecanismo mediado por IgE.⁵⁰ Se ha reportado reactividad cruzada entre PEG 3350 y PS80 en pacientes que han presentado reacción para ambos, teniendo como fundamento la similitud de las estructuras químicas de ambos componentes.⁵⁸ Es importante comentar el trabajo realizado por Bruusgaard-Mouritsen *et al.*, en el cual tres de los 10 pacientes alérgicos a PEG presentaron pruebas cutáneas positivas para polisorbato 80 a 20 %. Sin embargo, no es claro si estos resultados se traducen a una reacción de hipersensibilidad cruzada clínicamente relevante.⁵⁹

Para conocer los componentes de las inmunizaciones y las concentraciones a las que se encuentran, y de esta manera determinar las pruebas diagnósticas, se recomienda el sitio web del Institute for Vaccine Safety, dependiente del departamento de Salud Internacional de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Johns Hopkins. En la sección *Vaccine information* hay un apartado acerca de los componentes de las vacunas donde se pueden encontrar tablas de componentes, excipientes y alérgenos (<https://www.hopkinsvaccine.org/>).⁶⁰

Diagnósticos diferenciales

Cuando no se cumple con la definición de anafilaxia, se tienen que considerar diagnósticos alternativos, más frecuentes que la anafilaxia asociada con vacunas (Cuadro 4).

Síndrome oculorrespiratorio

El síndrome oculorrespiratorio se presenta dentro de las primeras 24 horas posteriores a la aplicación de una vacuna. Se caracteriza por algunos de los siguientes síntomas: hiperemia conjuntival bilateral, síntomas respiratorios (tos, odinofagia, disfagia, sibilancias, dificultad respiratoria y opresión torácica) o edema facial. No se trata de una reacción de hipersensibilidad inmediata; y se asocia a vacunas de influenza con alta concentración de partículas de viriones agregados.⁶¹

Síncope vasovagal

Se distingue de la anafilaxia por una hipotensión transitoria asociada con bradicardia, en lugar de taquicardia. Puede ocurrir a cualquier edad, aunque se ha convertido en una reacción adversa frecuente entre los adolescentes, quienes se encuentran en una situación de mayor riesgo.⁶²

Episodio hipotónico hiporreactivo

En un lactante, dentro de las primeras seis horas tras recibir una vacuna, el episodio hipotónico hiporreactivo puede ser un diagnóstico diferencial. Consiste en la pérdida súbita del estado de alerta, hipotonía, palidez generalizada de tegumentos y la falta de respuesta a estímulos. No obstante, lo que va a diferenciarlo es la ausencia de compromiso cardiovascular, específicamente de hipotensión.⁶³

Cuadro 4. Diagnóstico diferencial de la anafilaxia a vacunas

	Anafilaxia	Síncope vasovagal	Síndrome oculorrespiratorio	Episodio hipotónico hiporreactivo
Tiempo de inicio	Dentro de las primeras cuatro horas, aunque típicamente en los primeros 15 min	Durante o poco después de la aplicación	Dentro de las primeras 24 h	Dentro de las primeras seis horas
Síntomas respiratorios	Sibilancias, estridor	Normal o hiperventilación	Tos, odinofagia, disfagia, sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica	—
Síntomas cardiovasculares	Taquicardia, hipotensión	Bradicardia autolimitada, hipotensión	—	—
Síntomas cutáneos	Eritema generalizado, urticaria, angioedema prurito	Palidez generalizada, diaforesis, piel fría	Edema facial, hiperemia conjuntival bilateral	Palidez generalizada
Síntomas gastrointestinales	Dolor abdominal, vómito, diarrea	Náusea, vómito	—	—
Síntomas neurológicos	Pérdida o alteración del estado de alerta, sin respuesta a la posición en prono	Pérdida del estado de alerta autolimitada, buena respuesta a la posición en prono	—	Pérdida súbita del estado de alerta, falta de respuesta a estímulos, hipotonía
Edad	Cualquier edad	Predominio en adolescentes	Cualquier edad	Predominio en lactantes
Vacuna asociada	—	—	Influenza	—
¿Mediado por IGE?	Sí	No	No	No

Abordaje diagnóstico de la anafilaxia a vacunas

Dada la importancia de las vacunas para la salud pública, la sospecha de una anafilaxia secundaria a su aplicación obliga a una oportuna referencia y a un correcto abordaje diagnóstico, no tan solo en beneficio del paciente sino también con el propósito de mejorar el perfil de seguridad de las vacunas. Los casos deben ser evaluados con criterios estrictos que permitan asignar una probabilidad; además, deben reportarse a la autoridad local competente.

El primer paso corresponde a la identificación del cuadro de anafilaxia. Posteriormente, se debe llevar a cabo una historia clínica exhaustiva y analizar la causalidad. El interrogatorio se debe enfocar en preguntas de alergias conocidas por ejemplo al látex, a los alimentos o a las inmunizaciones y sus componentes (20). El Global Advisory Committee for Vaccine Safety de la Organización Mundial de la Salud elaboró una lista de cotejo para establecer una relación de causalidad entre el evento estudiado y la aplicación de una vacuna.²⁰ Esto se justifica porque del universo de eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación, es muy poco probable que el cuadro sea parte del conjunto de una verdadera reacción alérgica y en realidad se trate de una coincidencia.⁶⁴ De ser consistente con un reacción grave mediada por un me-

canismo de hipersensibilidad inmediata se debe proceder con la confirmación de la reactividad a la vacuna, para lo cual se cuenta con estudios *in vivo* y *ex vivo*¹⁴ (Figura 2).

La pregunta en este punto es: ¿a todos los pacientes con una posible reacción de hipersensibilidad a vacunas se les debe someter a pruebas cutáneas o protocolos de dosis dividida? (Figura 3). Cheung *et al.* y Zafack *et al.* coinciden en que estas maniobras deben reservarse para aquellos con cuadro compatible con un mecanismo mediado por IgE que se presenta en la primera hora tras la aplicación de la vacuna, o con un evento congruente con anafilaxia, sin importar el intervalo de tiempo. Este procedimiento es suficientemente sensible para la correcta identificación de los pacientes con mayor riesgo de anafilaxia al repetir la inmunización. Si las pruebas cutáneas (epicutáneas e intradérmicas) son negativas, el reto a la vacuna se puede realizar según los protocolos de dosis única o uno de dosis dividida, es decir, 10 % del total en primera instancia y al cabo de 30 a 60 minutos el 90 % restante. Si las pruebas cutáneas son positivas, la vacuna responsable se contraíndica y se puede continuar con pruebas cutáneas a excipientes, marcas alternativas, un protocolo de desensibilización o solicitar títulos de anticuerpos IgG protectores para ponderar la necesidad de la vacuna.^{64,65}

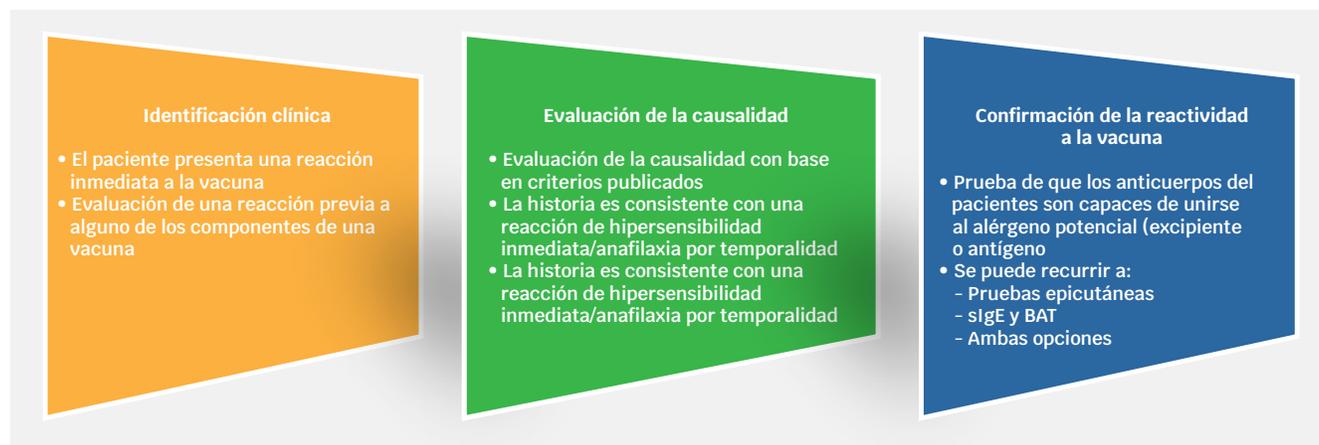


Figura 2. Abordaje sugerido para evaluar y reportar los casos de reacciones de hipersensibilidad inmediatas a vacunas. Referencia 14.

En un estudio en el que participaron 20 voluntarios sanos sin antecedentes de alergia alimentaria o a fármacos, o de reacciones adversas a vacunas, Wood *et al.* definieron las concentraciones no irritativas para las pruebas cutáneas para vacunas. Por esta razón, para las pruebas epicutáneas se utiliza la vacuna sin diluir, mientras que para las pruebas intradérmicas se emplea la dilución 1:100. Hay que tener en cuenta que se trata de una muestra reducida, que los datos de las dosis irritativas se basan en la experiencia clínica y que ni su sensibilidad ni su especificidad han sido determinadas.^{66,67}

Si las pruebas cutáneas son positivas, y se considera indispensable la inmunización en el paciente afectado y no se cuenta con una presentación alternativa, entonces se debe aplicar la vacuna en dosis graduales. Este protocolo debe conducirse en un ambiente controlado, por personal capacitado, espaciando cada porción a intervalos de 15 a 30 minutos de tolerancia y vigilancia por una hora al concluirlo. Cabe destacar que aun finalizando el proceso exitosamente, el paciente debe ser considerado como alérgico a la vacuna en cuestión. A continuación, se desglosa el protocolo de desensibilización cuando el volumen total es de 0.55 mL:

- 0.05 mL de la dilución 1:10.
- 0.05 mL de la vacuna sin diluir.
- 0.1 mL de la vacuna sin diluir.
- 0.15 mL de la vacuna sin diluir.
- 0.2 mL de la vacuna sin diluir.

Anafilaxia a vacunas contra COVID-19

En el periodo que comprende del 14 de diciembre al 23 de diciembre de 2020, se aplicaron 1 893 360 primeras dosis de la vacuna contra la COVID-19 de la marca Pfizer-BioNTech. Los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) identificaron 21 casos reportados mediante el Vaccine Adverse Event Reporting

System (VAERS) que cumplían con los criterios de Brighton para anafilaxia, dando así una tasa de 11.1 casos por 1 000 000 de vacunas administradas.

La mediana de tiempo entre la recepción de la inmunización y el inicio de síntomas fue de 13 minutos, en 15 pacientes las manifestaciones clínicas se presentaron al cabo de 15 minutos, mientras que en 18 de ellos el cuadro debutó en los primeros 30 minutos. Los síntomas más frecuentes fueron urticaria, angioedema, erupción cutánea y sensación de *cuero extraño en laringe*. De los pacientes con anafilaxia, 21 % comentaron tener antecedentes de alergias o reacciones alérgicas, y siete pacientes ya habían tenido un episodio previo de anafilaxia (uno después de recibir la vacuna contra la rabia, y otro posterior a la vacuna contra la influenza A [H1N1]).^{68,69}

En el reporte del 14 de diciembre de 2020 al 18 de enero de 2021, se señala que de un total de 9 943 247 vacunas aplicadas, los CDC identificaron 66 casos de anafilaxia: 47 tras la vacuna de Pfizer-BioNTech (4.7 casos por 1 000 000 de vacunas administradas) y 19 después de la vacuna Moderna (2.5 casos por 1 000 000 de vacunas administradas).⁷⁰

Mientras tanto, en el Reino Unido en el primer día de la campaña de vacunación contra COVID-19 se reportaron dos casos de anafilaxia en los primeros minutos luego de la aplicación de la vacuna de Pfizer-BioNTech, así como un tercer caso de una reacción alérgica que no requirió epinefrina.⁷¹

La incidencia de anafilaxia secundaria a estas vacunas se reporta como hasta 10 veces mayor que la alcanzada con otras inmunizaciones (11.1 casos por 1 000 000 de vacunas aplicadas comparados con 0.65 casos por 1 000 000 de vacunas aplicadas). Rasmussen *et al.* realizaron un estudio que incluyó a 61 pacientes con sospecha de una reacción alérgica a las vacunas contra COVID-19. De este total, solamente nueve cumplieron con los criterios de Brighton para definir

un caso de anafilaxia a vacunas, pero después de haber realizado un abordaje diagnóstico no se comprobó ningún caso de anafilaxia inmediata a causa de estas vacunas. De 55 pacientes que presentaron una reacción a la primera dosis, 52 de ellos fueron inmunizados en una segunda ocasión sin presentar efectos adversos.⁷²

Como se comentó, el PEG es el alérgeno potencial de los casos de anafilaxia reportados tras la aplicación de las vacunas contra COVID-19, específicamente de las de ARNm (Pfizer-BioNTech y Moderna). Si bien las reacciones de hipersensibilidad a este componente pueden ser graves e incluso fatales, la alergia a PEG es rara.

Hasta el momento de elaboración de este trabajo, solo se ha reportado un caso de anafilaxia a la vacuna de Pfizer-BioNTech en el que el PEG fue el alérgeno responsable. Se trató de una mujer de 52 años con antecedente de múltiples reacciones alérgicas a distintos productos que contienen PEG (azitromicina, champús, acondicionadores, geles de ducha, pastas dentales y enjuagues bucales). Sus pruebas epicutáneas fueron positivas para PEG 4000 a 1%.⁷³ El diagnóstico de una alergia a PEG es complejo y amerita una revisión

extensa por separado. Sin embargo, es importante tener esta sospecha diagnóstica en personas que refieran múltiples reacciones alérgicas a productos estructuralmente no relacionados. Asimismo, hay que recordar que mientras mayor sea el peso molecular del PEG, mayor es su potencial alérgico, y que este componente se encuentra de manera habitual como excipiente en artículos como laxantes, corticosteroides, antibióticos, cosméticos, emolientes y jabones, entre otros.⁵⁰

Conclusión

Como en cualquier otro fármaco, la anafilaxia es un evento que puede presentarse tras la aplicación de una vacuna. No obstante, es un escenario poco frecuente y sus beneficios superan el riesgo reportado. También es importante recordar que la anafilaxia puede ser mediada por mecanismos de hipersensibilidad no alérgicos.

El entendimiento de los criterios diagnósticos y los escenarios clínicos de una anafilaxia a vacunas es crucial para ofrecer una atención oportuna y referir al paciente a un alergólogo que pueda profundizar en los desencadenantes posibles y otorgar un plan de inmunización seguro.

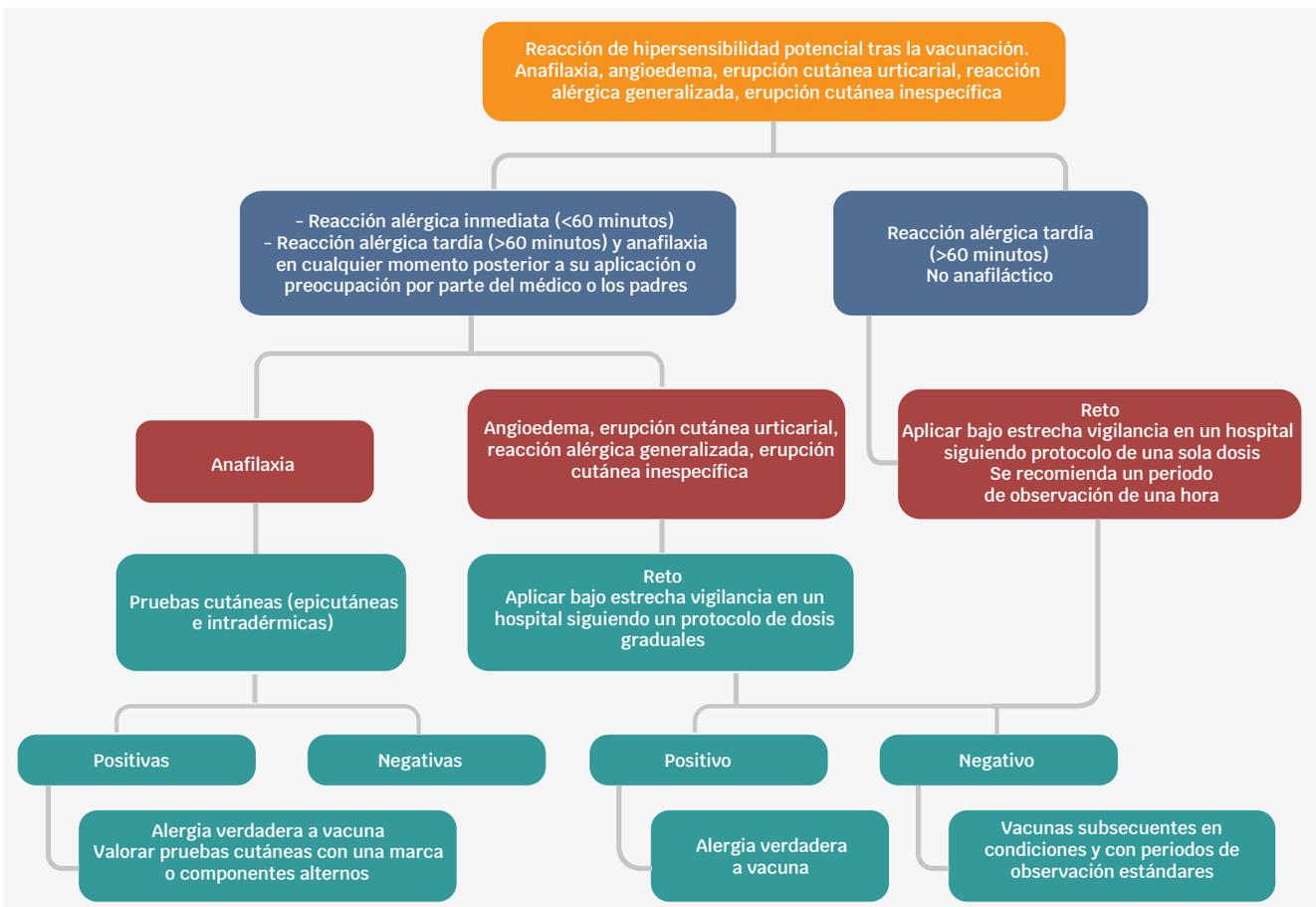


Figura 3. Algoritmo sugerido para el abordaje de las reacciones de hipersensibilidad a vacunas. Referencia 68.

Respecto a las vacunas contra SARS-CoV-2, queda relativamente contraindicada la aplicación de una vacuna de ARNm si se sospecha una reacción alérgica a PEG. Si el paciente ha tolerado la vacuna contra la influenza u otro fármaco inyectado que contenga polisorbato 80, entonces se puede optar por las vacunas contra COVID-19 de AstraZeneca o Janssen/Johnson & Johnson. En la Figura 4 se sugiere un algoritmo para vacunar a los pacientes según su riesgo para presentar reacción adversa.

Agradecimientos

Al doctor Joaquín Alberto Alejandro Pimentel Hayashi por sus comentarios y recomendaciones para la elaboración de este artículo de revisión.

Declaración conflictos de interés

Los autores declaran que no tiene conflictos de interés que declarar respecto a este artículo.

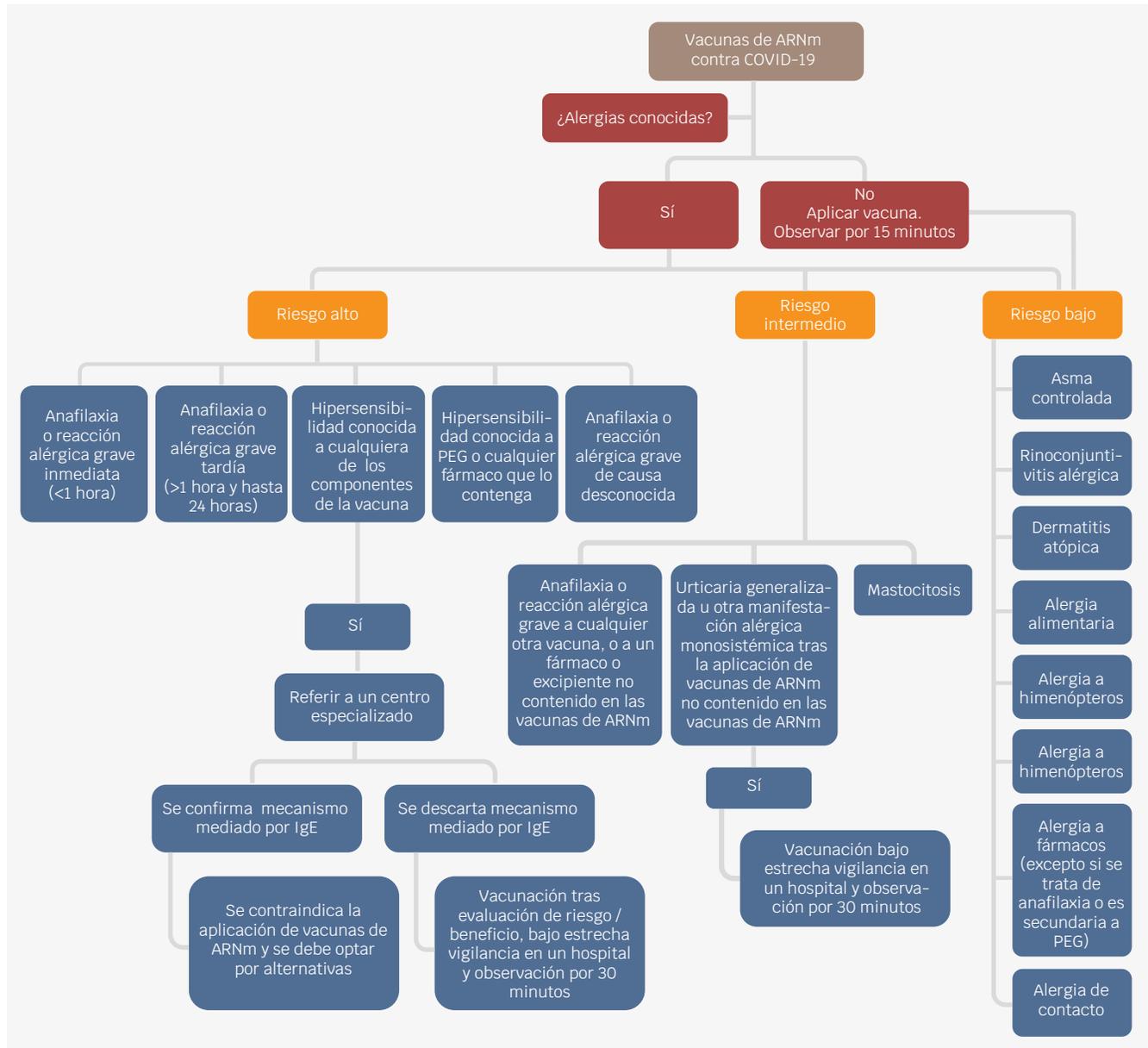


Figura 4. Este diagrama de flujo fue traducido y adaptado a partir del elaborado por el Paul-Ehrlich-Institut y el Robert Koch Institut en conjunto con las sociedades científicas AEDA, DGAKI, NORA y DDG. Se puede observar que el abordaje dependerá del riesgo de presentar una reacción adversa. Cabe destacar que la referencia a un servicio de alergia y un periodo de vigilancia más extenso se justifican en los grupos de riesgo moderado y alto. Referencia 77.

Referencias

- Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger J. Vaccine hesitancy: an overview. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(8):1763-73. DOI: 10.4161/hv.24657
- Ruiter RA, Kessels LT, Peters GJ, Kok G. Sixty years of fear appeal research: current state of the evidence. *Int J Psychol*. 2014;49(2):63-70. DOI: 10.1002/ijop.12042
- Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: a statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J*. 2021;14(2):100517. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100517
- Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, Campbell RL, et al. Anaphylaxis—a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(4):1082-123. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.01.017
- Kohl KS, Gidudu J, Bonhoeffer J, Braun MM, Buettcher M, Chen RT, et al. The development of standardized case definitions and guidelines for adverse events following immunization. *Vaccine*. 2007;25(31):5671-4. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.02.063
- Vanlander A, Hoppenbrouwers K. Anaphylaxis after vaccination of children: review of literature and recommendations for vaccination in child and school health services in Belgium. *Vaccine*. 2014;32(26):3147-54. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.03.096.
- McNeil MM. Vaccine-Associated Anaphylaxis. *Curr Treat Options Allergy*. 2019;6(3):297-308. DOI: 10.1007/s40521-019-00215-0
- Bohlke K, Davis RL, Marcy ; SM, Braun ; MM, Destefano F, Black SB, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*. 2003;112(4):815-20. DOI: 10.1542/peds.112.4.815
- McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):868-78. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.07.048
- Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J*. 2016 Sep 16;9(1):32. DOI: 10.1186/s40413-016-0120-5
- Ceballos-Liceaga S, Carbajal-Sandoval G, Sánchez-Novoa P, León-Álvarez G, Romualdo-Tello NM, González-Caballero A. Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI). Dirección General de Epidemiología; 2021. Disponible en: https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/42_Manual_ESAVI.pdf
- Kounis NG, Koniari I, de Gregorio C, Velissaris D, Petalas K, Brinia A, et al. Allergic reactions to current available COVID-19 vaccinations: Pathophysiology, Causality, and Therapeutic Considerations. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(3):221. DOI: 10.3390/vaccines9030221
- Murphy K, Weaver C. Allergy and allergic diseases. En: Murphy K, Weaver C, editores. *Janeway's immunobiology*. 9na ed. New York, USA: Garland Science; 2017. p. 80-103.
- Stone CA, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(12):2694-706. DOI: 10.1111/bcp.14112.
- Zhang B, Li Q, Shi C, Zhang X. Drug-induced pseudoallergy: a review of the causes and mechanisms. *Pharmacology*. 2018;101(1-2):104-10. DOI: 10.1159/000479878
- Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a stress reaction in blood triggered by nanomedicines and biologicals. *Mol Immunol*. 2014;61(2):163-73. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.06.038
- Wang H, Wang HS, Liu ZP. Agents that induce pseudo-allergic reaction. *Drug Discov Ther*. 2011;5(5):211-9. DOI: 10.5582/ddt.2011.v5.5.211
- Navinés-Ferrer A, Serrano-Candelas E, Lafuente A, Muñoz-Cano R, Martín M, Gastaminza G. MRGPRX2-mediated mast cell response to drugs used in perioperative procedures and anaesthesia. *Sci Rep*. 2018;8(1):11628. DOI: 10.1038/s41598-018-29965-8
- Caballero ML, Krantz MS, Quirce S, Phillips EJ, Stone CA. Hidden dangers: recognizing excipients as potential causes of drug and vaccine hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(8):2968-82. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.03.002
- Radice A, Carli G, Macchia D, Farsi A. Allergic reactions after vaccination: translating guidelines into clinical practice. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019;51(2):51-61. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.86
- Nilsson L, Brockow K, Alm J, Cardona V, Caubet JC, Gomes E, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(7):628-40. DOI: 10.1111/pai.12762
- Miller CK, Mendoza JC, Coop CA. Anaphylaxis to MMR vaccine mediated by IgE sensitivity to gelatin. *Mil Med*. 2020;185(9-10):e1869-71. DOI: 10.1093/milmed/usaa058
- Sakai Y, Yamato R, Onuma M, Kikuta T, Watanabe M, Nakayama T. Non-antigenic and low allergic gelatin produced by specific digestion with an enzyme-coupled matrix. *Biol Pharm Bull*. 1998;21(4):330-4. DOI: 10.1248/bpb.21.330
- Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(Suppl 23):1-250. DOI: 10.1111/pai.12563
- Jiang Y, Yuan IH, Dutille EK, Bailey R, Shaker MS. Preventing iatrogenic gelatin anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(4):366-74. DOI: 10.1016/j.anai.2019.07.017
- Kelso JM. Safety of influenza vaccines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(4):383-8. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328354395d
- Houchens N, Hartley S, Commins SP, Claar D, Saint S. Hunting for a Diagnosis. *N Engl J Med*. 2021;384(5):462-7. DOI: 10.1056/NEJMcp2017588
- Uyttendaele A, Sabato V, Bridts CH, De Clerck LS, Ebo DG. Anaphylaxis to succinylated gelatin in a patient with a meat allergy: galactose- $\alpha(1, 3)$ -galactose (α -gal) as antigenic determinant. *J Clin Anesth*. 2014;26(7):574-6. DOI: 10.1016/j.jclinane.2014.04.014
- Stone CA, Hemler JA, Commins SP, Schuyler AJ, Phillips EJ, Peebles RS, et al. Anaphylaxis after zoster vaccine: Implicating alpha-gal allergy as a possible mechanism. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(5):1710-13.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.10.037
- Caubet JC, Ponvert C. Vaccine Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2014;34(3):597-613.

31. Zanoni G, Puccetti A, Dolcino M, Simone R, Peretti A, Ferro A, et al. Dextran-specific IgG response in hypersensitivity reactions to measles-mumps-rubella vaccine. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1233-5. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.09.015
32. Rouleau I, De Serres G, Drolet JP, Skowronski DM, Ouakki M, Toth E, et al. Increased risk of anaphylaxis following administration of 2009 AS03-adjuvanted monovalent pandemic A/H1N1 (H1N1pdm09) vaccine. *Vaccine.* 2013;31(50):5989-96. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.10.033
33. Rouleau I, De Serres G, Skowronski DM, Drolet JP, Lemire C, Toth E, et al. Risk factors associated with anaphylaxis and other allergic-like events following receipt of 2009 monovalent AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine in Quebec, Canada. *Vaccine.* 2014;32(28):3480-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.04.059.
34. Bigham M, Copes R. Thiomersal in vaccines: balancing the risk of adverse effects with the risk of vaccine-preventable disease. *Drug Saf.* 2005;28(2):89-101. DOI: 10.2165/00002018-200528020-00001
35. Parker SK, Schwartz B, Todd J, Pickering LK. Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data. *Pediatrics.* 2004;114(3):793-804. DOI: 10.1542/peds.2004-0434
36. Zheng W, Dreskin SC. Thimerosal in influenza vaccine: an immediate hypersensitivity reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(6):574-5. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60391-2
37. Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL, Nowak-Węgrzyn A, Gimenez G, Sampson HA, et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):215-8. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.04.046
38. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1413-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.09.040
39. Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(2):304-9. DOI: 10.1067/mai.2002.126081
40. Merck. M-M-R II: highlights of prescribing information. Merck Sharp & Dohme Corp; 2020. p. 8. Disponible en: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/m/mmr_ii/mmr_ii_pi.pdf
41. Kelso JM. Administering influenza vaccine to egg-allergic persons. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13(8):1049-57. DOI: 10.1586/14760584.2014.933079
42. Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. *Vaccine.* 1996;14(2):131-4. DOI: 10.1016/0264-410x(95)00154-s
43. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2020-2021. *Pediatrics.* 2020;146(4):e2020024588. DOI: 10.1542/peds.2020-024588
44. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. ASCIA Guidelines – Vaccination of the egg-allergic individual. Australia: ASCIA; 2017. Disponible en: <https://www.allergy.org.au/hp/papers/vaccination-of-the-egg-allergic-individual>
45. Merck. GARDASIL: highlights of prescribing information. Merck Sharp & Dohme Corp; 2011. p. 28 Disponible en: <https://www.fda.gov/files/vaccines,%20blood%20%20biologics/published/Package-Insert---Gardasil.pdf>
46. Merck. RECOMBIVAXHB: highlights of prescribing information. Merck Sharp & Dohme Corp; 2011. p. 10 Disponible en: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/recombivax_hb/recombivax_pi.pdf
47. Franceschini F, Bottau P, Caimmi S, Crisafulli G, Lucia L, Peroni D, et al. Vaccination in children with allergy to non active vaccine components. *Clin Transl Med.* 2015;4:3. DOI: 10.1186/s40169-014-0043-0
48. Fritsche PJ, Helbling A, Ballmer-Weber BK. Vaccine hypersensitivity—update and overview. *Swiss Med Wkly.* 2010;140(17-18):238-46.
49. Cullinan P, Brown R, Field A, Hourihane J, Jones M, Kekwick R, et al. Latex allergy. A position paper of the British Society of Allergy and Clinical Immunology. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(11):1484-99. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01818.x
50. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(7):907-22. DOI: 10.1111/cea.12760
51. Castells MC, Phillips EJ. Maintaining safety with SARS-CoV-2 Vaccines. *N Engl J Med.* 2021;384(7):643-9. DOI: 10.1056/NEJMra2035343
52. Baden LR, El 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.* 2021;384(5):403-16. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389.
53. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-15. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577
54. Rutkowski K, Mirakian R, Till S, Rutkowski R, Wagner A. Adverse reactions to COVID-19 vaccines: A practical approach. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(6):770-7. DOI: 10.1111/cea.13880
55. Kennard L, Rutkowski K, Mirakian R, Wagner A. Polyethylene glycol: not just a harmless excipient. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:2173. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.08.033
56. Lu IN, Rutkowski K, Kennard L, Nakonechna A, Mirakian R, Wagner A. Polyethylene glycol may be the major allergen in depot medroxyprogesterone acetate. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):3194-7. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.04.057
57. Stone CA, Liu Y, Relling MV, Krantz MS, Pratt AL, Abreo A, et al. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: more common than we have recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1533-40.e8. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.12.003
58. Wenande E, Kroigaard M, Mosbech H, Garvey LH. Polyethylene glycols (PEG) and related structures: overlooked allergens in the perioperative setting. *A A Case Rep.* 2015;4(5):61-4. DOI: 10.1213/XAA.0000000000000126
59. Bruusgaard-Mouritsen MA, Johansen JD, Garvey LH. Clinical manifestations and impact on daily life of allergy to polyethylene glycol (PEG) in ten patients. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(3):463-70. DOI: 10.1111/cea.13822
60. Institute for Vaccine Safety. Vaccine information: components of vaccines. Johns Hopkins. Bloomberg School of Public Health; 2020. Disponible en: <https://www.hopkinsvaccine.org/components.htm>
61. De Serres G, Toth E, Ménard S, Grenier JL, Roussel R, Tremblay M, et al. Oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination: trends over four influenza seasons. *Vaccine.* 2005;23(28):3726-32. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.01.154.

62. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Syncope after vaccination: United States, January 2005–July 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(17):457–460. DOI: 10.1185/1756
63. Buettcher M, Heininger U, Braun M, Bonhoeffer J, Halperin S, Heijbel H, et al. Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine.* 2007;25(31):5875–81. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.04.061
64. Cheung A, Choo S, Perrett KP. Vaccine allergy? skin testing and challenge at a tertiary pediatric hospital in Melbourne, Australia. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1541–49. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.01.025
65. Zafack JG, De Serres G, Rouleau I, Gariépy MC, Gagnon R, Drolet JP, et al. Clinical Approach Used in Medical Consultations for Allergic-Like Events Following Immunization: Case Series Report in Relation to Practice Guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):718–27.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.09.048
66. Wood RA, Setse R, Halsey N; Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network Hypersensitivity Working Group. Irritant skin test reactions to common vaccines. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(2):478–81. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.04.035
67. Wood RA, Berger M, Dreskin SC, Setse R, Engler RJ, Dekker CL, et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics.* 2008;122(3):e771–7. DOI: 10.1542/peds.2008–1002
68. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine – United States, December 14–23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(2):46–51. DOI: 10.15585/mmwr.mm7002e1
69. Shimabukuro T, Nair N. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *JAMA.* 2021;325(8):780–1. DOI: 10.1001/jama.2021.0600
70. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US–December 14, 2020–January 18, 2021. *JAMA.* 2021;325(11):1101–2. DOI: 10.1001/jama.2021.1967
71. Sellaturay P, Nasser S, Islam S, Gurugama P, Ewan PW. Polyethylene glycol (PEG) is a cause of anaphylaxis to the Pfizer/BioNTech mRNA COVID-19 vaccine. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(6):861–3. DOI: 10.1111/cea.13874
72. Rasmussen TH, Mortz CG, Georgsen TK, Rasmussen HM, Kjaer HF, Bindslev-Jensen C. Patients with suspected allergic reactions to COVID-19 vaccines can be safely revaccinated after diagnostic work-up. *Clin Transl Allergy.* 2021;11(5):e12044. DOI: 10.1002/clt2.12044
73. Paul-Ehrlich-Institut; Robert Koch Institute. How to proceed in case of positive allergy history prior to COVID-19 mRNA vaccination?. Paul-Ehrlich-Institut; 2021. Disponible en: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/EN/newsroom-en/dossiers/flowchart-allergy-mrna-vaccination.pdf?__blob=publicationFile&v=3

ORCID

Pablo Perea-Valle, 0000-0003-0157-3321; Carlos Julio Delgado-Aguirre, 0000-0001-6514-1371;

Belkis Grindeli Villafuerte-Domínguez, 0000-0001-5435-5278; Blanca Estela Del Río-Navarro, 0000-0001-6441-8869