

Reacciones alérgicas a las vacunas

INTRODUCCIÓN - Las reacciones alérgicas severas a las vacunas son raras y difíciles de predecir. Una reacción alérgica se puede definir como una reacción idiosincrásica causada por un mecanismo inmunológico. La Organización Mundial de Alergia (WAO) ha recomendado categorizar las reacciones inmunológicas frente a los medicamentos (incluidas las vacunas) según el momento en que aparecen los síntomas [1]. Este sistema define dos tipos generales de reacciones: inmediata y retardada. Este enfoque pretende distinguir la inmunoglobulina E (IgE) mediada (reacciones inmunológicas de tipo I), que explican muchas reacciones inmediatas, de otros tipos, porque estas reacciones conllevan el riesgo de anafilaxia potencialmente mortal si el paciente se reexpone (tabla 1).

- Las reacciones inmediatas comienzan dentro de una hora de la administración y pueden comenzar en minutos. Es más probable que las reacciones mediadas por IgE se presenten dentro de este período de tiempo.
- Las reacciones tardías aparecen varias horas o días después de la administración. Estas reacciones pueden ser causadas por varios mecanismos diferentes, pero rara vez son mediadas por IgE.

Esta revisión del tema se centra en las reacciones alérgicas de tipo inmediato a las vacunas, aunque las reacciones tardías también se discuten brevemente. Cabe destacar que la administración de la vacuna contra la influenza a pacientes alérgicos al huevo se analiza por separado. Se encuentra información adicional sobre otros tipos de reacciones adversas a la inmunización, incluidas las preocupaciones no confirmadas sobre el autismo, en las revisiones de vacunas específicas, en otros lugares dentro de UpToDate.

I. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A. **Reacciones inmediatas:** las reacciones alérgicas mediadas por inmunoglobulina E (IgE) inmediata pueden implicar varias combinaciones de hasta 40 posibles síntomas y signos (tabla 2). Los síntomas y signos más comunes son:

- Síntomas cutáneos, incluidos enrojecimiento, picazón, urticaria y angioedema
- Síntomas respiratorios, que incluyen secreción nasal, congestión nasal, cambio en la calidad de la voz, sensación de cierre de la garganta o ahogo, estridor, tos, sibilancias y disnea
- Síntomas cardiovasculares, incluidos desmayos, síncope, alteración del estado mental, palpitaciones e hipotensión

1. **Definición de anafilaxia:** la forma más grave de una reacción alérgica mediada por IgE es la anafilaxia. La anafilaxia se define como una reacción alérgica sistémica que es de inicio rápido y puede causar la muerte [2]. Las reacciones anafilácticas a las vacunas son raras, con tasas de los estudios de vigilancia activa que oscilan entre 0,65 y 1,31 por millón de dosis de vacuna [3,4]. Los criterios diagnósticos para la anafilaxis han sido propuestos por el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas / Alergia a los Alimentos y al Simposio de la Red de Anafilaxia (tabla 3) [2]. El diagnóstico de anafilaxia se analiza con más detalle por separado.

a. **Definición de anafilaxia:** la forma más grave de una reacción alérgica mediada por IgE es la anafilaxia. La anafilaxia se define como una reacción alérgica sistémica que es de inicio rápido y puede causar la muerte [2]. Las reacciones anafilácticas a las vacunas son raras, con tasas de los estudios de vigilancia activa que oscilan entre 0,65 y 1,31 por millón de dosis de vacuna [3,4]. Los criterios diagnósticos para la anafilaxis han sido propuestos por el

Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas / Alergia a los Alimentos y al Simposio de la Red de Anafilaxia (tabla 3) [2]. El diagnóstico de anafilaxia se analiza con más detalle por separado.

B. Reacciones tardías a la vacuna: se han observado varios tipos de reacciones tardías a las vacunas, que incluyen reacciones comunes como fiebre o hinchazón local, y varias reacciones raras. Estos pueden ser de naturaleza inmunológica o no inmunológica.

- **Fiebre:** la fiebre y la irritabilidad son comunes después de la vacunación y no deberían excluir dosis adicionales de la misma vacuna en el futuro [7].
- **Reacciones locales:** las reacciones locales a la vacunación, como la hinchazón y el enrojecimiento en el sitio de la inyección, son comunes y autolimitadas. Estos no deben considerarse razones para evitar la administración de dosis adicionales de la vacuna [7]. Las reacciones locales pueden tratarse con compresas frías durante las primeras horas después de que aparezcan los síntomas o con paracetamol o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) si el dolor o la inflamación son molestos. Sin embargo, los antipiréticos no deben administrarse de forma empírica o profiláctica, ya que algunos estudios han encontrado que estos medicamentos pueden reducir la respuesta inmune a la vacunación. Este problema se analiza por separado.
- Se creía que los intervalos más cortos entre las dosis de vacuna se asociaron con mayores tasas de reacciones locales, aunque los estudios han demostrado que este no es el caso. El intervalo recomendado entre dosis de vacunas que contienen tétanos fue de 10 años. Se recomendaron nuevas vacunas en 2006 para proporcionar no solo dosis de refuerzo para el tétanos y la difteria (Td), sino también para la tos ferina (Tdap) [8-10]. Dos estudios

posteriores informaron tasas de reacciones locales en pacientes que recibieron la nueva vacuna. En uno, las tasas de reacciones en el sitio de inyección a Tdap no fueron diferentes entre los sujetos que habían recibido Td en los últimos dos años, en comparación con los vacunados con Td más de dos años antes [11]. Otro estudio no encontró tasas más altas de reacciones en el lugar de la inyección ya sea que una vacuna que contenía Tdap se administró un mes después de una vacuna que contenía Td o después de un placebo [12]. Ahora se recomienda que se administre Tdap a todos los adolescentes y adultos independientemente del intervalo desde la última Td [13].

- **Enfermedad del suero y reacciones similares a la enfermedad del suero:**

Las enfermedades del suero y la enfermedad del suero incluyen erupción, fiebre, malestar y poliartralgias o poliartritis, que ocurren una o dos semanas después de la vacunación o antes si el paciente ha recibido la vacuna más de una vez.

- **Otras reacciones raras:** las reacciones inmunológicas tardías incluyen casos raros de nódulos en el sitio de inyección persistente con comezón en las vacunas que contienen aluminio que pueden estar relacionadas con la hipersensibilidad de tipo retardado al aluminio [14]. Otra reacción rara es la encefalopatía. Algunas de estas reacciones más graves pueden constituir contraindicaciones para dosis adicionales de vacunas específicas [7].

C. **Reacciones vasovagales:** la administración de vacunas puede provocar reacciones vasovagales (desmayos), particularmente en pacientes que son propensos a esta respuesta [15]. Las reacciones vasovagales se caracterizan por hipotensión, palidez, diaforesis, debilidad, náuseas, vómitos, bradicardia y, si son graves, por pérdida del conocimiento. Las reacciones vasovagales pueden simular anafilaxis, porque ambas

pueden involucrar hipotensión y colapso. Sin embargo, los signos y síntomas cutáneos suelen ser bastante diferentes [16]. El desmayo suele ir precedido de palidez, mientras que la anafilaxia a menudo comienza con rubor y también puede incluir picor, urticaria y angioedema. En la anafilaxia, la taquicardia es más común que la bradicardia. En pacientes que informan desmayos pasados en respuesta a las vacunaciones, es prudente administrar futuras vacunas mientras el paciente yace en decúbito supino [17].

II. **REACCIONES PARA LOS CONSTITUYENTES DE LA VACUNA:** muchos constituyentes no microbianos diferentes de las vacunas podrían potencialmente dar como resultado reacciones alérgicas sistémicas, incluida la anafilaxia. Las posibles fuentes de proteínas alérgicas en las vacunas incluyen gelatina, huevo, agentes antimicrobianos, levadura y látex de caucho natural (NRL).

A. **Fuentes de información:** el Instituto para la Seguridad de las Vacunas mantiene una lista de posibles alérgenos contenidos en las vacunas y está disponible en Internet [18]. Además, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) proporcionan tablas de excipientes contenidos en las vacunas, categorizados por vacuna [19].

B. **Gelatina:** la gelatina, que se agrega a muchas vacunas como estabilizante, es responsable de muchas reacciones anafilácticas a las vacunas contra la sarampión, las paperas y la rubéola (MMR), la varicela y la encefalitis japonesa (una nueva vacuna contra la encefalitis japonesa no contiene gelatina) (tabla 4) [20-23]. La anafilaxia de la gelatina en la gripe y las vacunas de zoster también se ha informado [24, 25]. Se han descrito reacciones a la vacuna de zóster en pacientes sensibilizados a alfa-gal, un alérgeno de carbohidratos que también causa alergia a carnes de mamíferos [25]. Algunos pacientes tenían alergia clínica a la carne de res y cerdo. Se debe buscar un historial de alergia a la ingestión de gelatina y alimentos que contengan gelatina (p.

Ej., Malvaviscos y caramelos "gummi") antes de administrar cualquier vacuna que contenga gelatina (tabla 4). Sin embargo, un historial negativo de una reacción alérgica a la ingestión de gelatina no excluye la gelatina como responsable de una reacción alérgica cuando se inyecta con la vacuna, y los pacientes que han experimentado una reacción a una vacuna pueden requerir pruebas de alergia a la gelatina [21] . Las personas que reaccionan a la gelatina en la ingestión deben ser evaluadas por un alergólogo antes de la administración de la vacuna. Si el historial es compatible con una reacción alérgica de tipo inmediato a la gelatina y esto se confirma mediante pruebas cutáneas o pruebas de anticuerpos con inmunoglobulina E (IgE) específica del suero para la gelatina, es prudente realizar pruebas cutáneas a dichos pacientes con vacunas que contengan gelatina antes de administración. Si las pruebas cutáneas de la vacuna son negativas, la vacuna puede administrarse de la manera habitual, pero el paciente se observa durante al menos 30 minutos después. Si las pruebas cutáneas de la vacuna son positivas, la vacuna puede administrarse en dosis graduales. Alternativamente, las marcas sin gelatina de algunas vacunas, como la SPR y la varicela, están disponibles en algunos países, aunque no en los Estados Unidos [26,27]. La incidencia de reacciones alérgicas a la gelatina en las vacunas fue particularmente alta en Japón, un fenómeno que posteriormente se atribuyó, en parte, a las características genéticas de la población [28,29]. Los fabricantes japoneses eliminaron la gelatina de algunas vacunas y cambiaron a una gelatina más completamente hidrolizada en otras, con una reducción dramática en la tasa de reacciones [30]. Estas estrategias se han adoptado de forma variable en otros países y todavía se producen reacciones a la gelatina en las vacunas (tabla 4).

- C. **Huevo:** la proteína del huevo está presente en la fiebre amarilla, la vacuna triple vírica y algunas vacunas contra la influenza y la rabia. Sin embargo, la cantidad es

potencialmente de importancia clínica solo en la vacuna contra la fiebre amarilla (tabla 5) [31].

- Las recomendaciones con respecto a la administración de vacunas contra la gripe a personas alérgicas al huevo se revisan en otra parte.
- Las vacunas MMR y la rabia se pueden administrar de manera segura a los pacientes con alergia al huevo.
- Después de la administración de la vacuna contra la fiebre amarilla, se debe buscar un historial de alergia después de la ingestión de huevos, crudos o cocidos, y las personas con antecedentes positivos deben ser evaluadas por un alergólogo [32]. Dichos pacientes deben someterse a pruebas cutáneas con la vacuna contra la fiebre amarilla antes de la administración. Si las pruebas cutáneas de la vacuna son negativas, la vacuna puede administrarse de la manera habitual, pero el paciente se observa durante al menos 30 minutos después. Si las pruebas cutáneas de la vacuna son positivas, la vacuna puede administrarse en dosis graduales.

D. **Leche de vaca:** La caseína, una proteína alergénica contenida en la leche de vaca, ha sido implicada preliminarmente en causar anafilaxis a vacunas de difteria, tétanos y tos ferina (DTaP o Tdap) en un pequeño número de niños con alergia grave a la leche [33]. Las vacunas se preparan en un medio derivado de la proteína de la leche de vaca y se han demostrado cantidades de nanogramos de caseína residual en estas preparaciones. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes alérgicos a la leche incluso severamente no tienen reacciones alérgicas a estas vacunas.

E. **Timerosal, aluminio y fenoxietanol:** se añaden timerosal, aluminio y fenoxietanol a algunas vacunas como conservantes, aunque el uso de timerosal (que contiene mercurio) en las vacunas ha disminuido dramáticamente debido a preocupaciones teóricas sobre la exposición acumulativa de mercurio en los niños. No se ha

documentado que estos conservantes causen reacciones alérgicas de tipo inmediato a las vacunas y, en general, no se indica la realización de pruebas cutáneas de tipo inmediato. Sin embargo, pueden causar reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado y dermatitis de contacto cuando se aplican tópicamente a la piel:

- La sensibilidad del contacto con ellos no es una contraindicación para recibir vacunas que los contengan [7,34-36]. Hay un informe de un caso de un adulto que desarrolló una erupción maculopapular generalizada a una vacuna contra la influenza que contiene timerosal [37]. Se pensó que esto era una respuesta alérgica mediada por células T al timerosal debido a una prueba de parche positiva para esta sustancia. Esta es una complicación rara e impredecible, si es que realmente hay una relación causal.
- La capacidad de estos agentes para causar reacciones locales tardías después de la vacunación es otra preocupación para la que existe alguna evidencia limitada. Un estudio examinó a 125 pacientes con sensibilidad al contacto con el parche del timerosal o sus derivados, quienes fueron desafiados con inyecciones intramusculares de timerosal [38]. Solo el 4 por ciento (cinco pacientes) desarrollaron reacciones locales leves a la inyección, lo que indica que las reacciones locales son poco frecuentes incluso en estos pacientes sensibilizados por contacto.
- En raras ocasiones, las vacunas que contienen aluminio causan nódulos persistentes en el sitio de la inyección, posiblemente debido a la hipersensibilidad retardada u otras respuestas inmunes al aluminio.

Por lo tanto, no es necesario realizar pruebas de parche o ninguna prueba específica de la sensibilidad sospechosa a estos conservantes con el fin de evaluar la capacidad del paciente para tolerar una vacuna que la contenga. Las pruebas de parche pueden realizarse para el diagnóstico de dermatitis de contacto alérgica, pero esto no es útil en

relación con la vacunación. Si un paciente con dermatitis de contacto documentada a uno de estos aditivos está preocupado por recibir una vacuna que contiene el mismo agente, entonces es prudente administrar una formulación que no la contenga, si está disponible. De manera similar, si un paciente con sensibilidad de contacto conocida ha tenido una molesta reacción local a una vacuna que contiene el conservante en el pasado y necesita otra, sería prudente dar un producto que esté libre de ese conservante, si está disponible. Sin embargo, si una vacuna sin el conservante no está disponible, el riesgo de cualquier reacción local es mínimo y no debe excluir la vacunación

- F. **Antimicrobianos:** se pueden agregar varios antimicrobianos en pequeñas cantidades a las vacunas, con mayor frecuencia neomicina, polimixina B y estreptomicina. Aunque no hay informes específicos de anafilaxia inducida por vacuna en la que se descubrió que estos fármacos son la causa, los pacientes poco frecuentes que han experimentado reacciones anafilácticas confirmadas como debidas a estos antibióticos no deberían recibir vacunas que los contengan sin una evaluación previa por parte de un alergólogo. Por el contrario, la dermatitis de contacto a estos antimicrobianos no es una contraindicación para la administración de vacunas que contienen pequeñas cantidades de ellos.
- G. **Látex:** el "caucho" en los tapones para vial de la vacuna o en los émbolos de la jeringa puede ser de látex de caucho natural seco (DNR) o caucho sintético. Los fabricados con látex presentan un riesgo teórico para los pacientes con alergia al látex, ya sea como resultado de una solución líquida de vacuna que extrae alérgenos de látex del tapón mediante contacto físico o pasando la aguja por el tapón y reteniendo alérgeno de látex en la aguja. Un informe de una reacción anafiláctica después de la vacuna contra la hepatitis B administrada a un paciente alérgico al látex se atribuyó a la goma en el tapón [39]. Una revisión de más de 160,000 informes

del Sistema de Información de Eventos Adversos a Vacunas (VAERS) encontró solo 28 casos de posibles reacciones alérgicas de tipo inmediato después de recibir una vacuna que contenía DNR, y estos pueden deberse a otros componentes [40]. El contenido de látex del envase de la vacuna se puede encontrar en una tabla proporcionada por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) [19]. Los pacientes con anafilaxia de látex pueden recibir vacunas de manera segura con viales con tapones que no sean DNR. Si la única preparación disponible tiene un tapón de látex, se debe retirar el tapón y extraer la vacuna directamente del vial sin pasar la aguja a través del tapón [41]. Si la única vacuna disponible contiene látex en el envase que no se puede evitar, como en una jeringa precargada, la vacuna aún se puede administrar, pero se debe observar al paciente durante al menos 30 minutos después. A diferencia de los pacientes con anafilaxis inducida por látex, los pacientes con alergia de contacto al látex, como la dermatitis de la mano, pueden recibir vacunas de forma segura con frascos de látex [7].

H. **Levadura:** algunas vacunas contienen proteínas de levadura, incluidas vacunas contra la hepatitis B (hasta 25 mg por dosis) y vacunas contra el virus del papiloma humano de 4 y 9 valencias (<7 mcg por dosis), pero las reacciones adversas a estas, si las hay, parecen ser raro [42]. La alergia a la levadura en sí es muy rara, pero si un paciente tiene un historial de reactividad clínica a la levadura de panadería o cerveza y una prueba cutánea positiva a *Saccharomyces cerevisiae*, sería apropiado realizar una prueba cutánea con vacunas que contienen levadura antes de la administración. Si las pruebas cutáneas de la vacuna son negativas, la vacuna puede administrarse de la manera habitual, pero el paciente se observa durante al menos 30 minutos después. Si las pruebas cutáneas de la vacuna son positivas, la vacuna puede administrarse en dosis graduales.

- I. **Dextran:** el dextrano se ha visto implicado en reacciones alérgicas a una marca particular de vacuna MMR previamente utilizada en Italia y Brasil [43]. Las reacciones se relacionaron con la presencia de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) contra el dextrano y se hipotetizó que el mecanismo era la activación del complemento y la liberación de anafilatoxina. Esta marca de vacuna ha sido retirada del mercado, aunque el dextrano se encuentra esporádicamente en otras vacunas (por ejemplo, algunas vacunas contra el rotavirus).

- III. **REACCIONES MEDIADAS POR IgE A VACUNAS ESPECÍFICAS** - La literatura contiene varios informes de reacciones mediadas por inmunoglobulina E (IgE) a vacunas específicas, tal como se resume en esta sección. En raras ocasiones, se trata de reacciones anafilácticas a los componentes microbianos de la vacuna.
 - A. **Difteria:** hay un informe de anafilaxia después de un refuerzo de difteria (DT) con pruebas cutáneas y pruebas de radioalergoabsorción (RAST) positivas para DT y toxoides tetánicos [44]. Las colmenas generalizadas atribuidas a IgE dirigidas contra el componente DT de la vacuna "Di-Te-Pol" (difteria-tétanos-polio) también se informan [45]. Los niños con reacciones a las vacunas DT a veces pierden la hipersensibilidad con el tiempo, por lo que una reacción de la infancia a esta vacuna no necesariamente excluye su uso futuro [46].
 - B. **Vacuna contra la hepatitis B:** hay algunos informes consistentes con la anafilaxis de la vacuna contra la hepatitis B, pero ninguno se ha confirmado con pruebas cutáneas o con la medición de IgE específica de alérgeno en el suero [47]. Las revisiones de la literatura sobre las reacciones adversas a la vacunación contra la hepatitis B sugieren que la tasa de anafilaxia es menor a 1 en 100.000 vacunaciones [48].
 - C. **Haemophilus influenza tipo b:** Hay unos pocos informes consistentes con la anafilaxia a Haemophilus influenza tipo b (Hib), pero ninguno ha sido confirmado con pruebas cutáneas o medición de IgE específica de alérgeno en el suero [47]. Hay un

caso de anafilaxia después de que la vacuna conjugada con Hib demostró ser debida a la proteína conjugada DT [49]. Este informe demuestra la importancia de determinar el alérgeno culpable específico ya que otras vacunas contienen la misma proteína de conjugación.

- D. **Vacuna contra el virus del papiloma humano:** se ha notificado anafilaxia tras la administración de la vacuna contra el virus del papiloma humano [15,50]. En la mayoría de los casos, esto ocurrió después de la dosis inicial de esta vacuna, aunque algunos pacientes desarrollaron síntomas después de la segunda dosis. Gardasil contiene proteínas de levadura traza y el polisorbato estabilizador 80. Sin embargo, cuatro pacientes que tenían reacciones anafilácticas aparentes a fuera test-negativo de la piel a la vacuna, la levadura de panadero, y polisorbato 80. La vacunación en adolescentes se asocia con una alta tasa de síncope, que puede explicar algunos de los eventos diagnosticados como anafilaxia [17].
- E. **Influenza:** algunas vacunas contra la influenza contienen proteína de huevo, aunque las reacciones alérgicas también pueden deberse a otros componentes. Por ejemplo, en Japón en 2011 y 2012, hubo un aumento de tres a cinco veces en la anafilaxia asociada a la vacuna contra la influenza, que se informó en 36 niños sin alergia al huevo, de los cuales 19 fueron posteriormente investigados [51]. Estos 19 tenían niveles anormalmente altos de IgE dirigidos contra la vacuna completa y contra varias proteínas de la hemaglutinina, mientras que no tenían IgE o IgE específicas del huevo dirigidas contra los diversos excipientes en las vacunas. Se realizaron pruebas cutáneas con la vacuna de fuerza completa en solo tres pacientes, pero fue positiva en los tres y negativa en 10 pacientes control, incluidos algunos con alergia al huevo. Los basófilos de los pacientes se activaron cuando se incubaron con la vacuna. Estos hallazgos sugieren (pero no prueban) que el alérgeno era algún componente (posiblemente hemaglutinina) de la vacuna. Curiosamente, todas las reacciones

fueron causadas por una vacuna de un fabricante específico, y esta preparación fue única en contener el conservante 2-fenoxietanol (2-PE). IgE a 2-PE no se detectó en el suero de los pacientes, pero los autores plantearon la hipótesis de que el 2-PE podría interactuar con los componentes de la vacuna para mejorar la alergenicidad de alguna manera. El fabricante reemplazó el 2-PE con timerosal y las tasas de reacción volvieron al valor inicial. Las reacciones a la vacuna de la influenza en pacientes alérgicos al huevo se discuten en detalle por separado.

- F. **Encefalitis japonesa:** se han notificado algunas reacciones anafilácticas de tipo inmediato con la vacuna contra la encefalitis japonesa (JE), incluidas algunas reacciones en las que los pacientes tenían anticuerpos IgE contra la gelatina [23]. Con esta vacuna en particular, ha habido muchos informes de anafilaxia de inicio tardío (muchas horas o dos semanas después de la vacunación) [52]. Una nueva vacuna JE no contiene gelatina. Aún no se ha determinado si esta vacuna tendrá o no una tasa más baja de reacciones adversas
- G. **Sarampión, paperas y rubéola:** la mayoría de las reacciones anafilácticas al sarampión, las paperas y la rubéola (MMR) se deben a la alergia a la gelatina [21]. No hay relación con la alergia al huevo ya que la vacuna no contiene ni contiene una cantidad minúscula de proteína de huevo. La seguridad de administrar la vacuna MMR a personas con alergia al huevo se demostró en un estudio de 54 niños que nunca habían sido vacunados, pero que tenían alergia al huevo confirmada [53]. Se realizaron pruebas cutáneas con la vacuna en 17 niños y 3 fueron positivas. Todos los niños recibieron la vacuna MMR como una única dosis completa y ninguno tuvo reacciones adversas inmediatas o tardías.
- H. **Meningococo:** las reacciones anafilácticas a las vacunas conjugadas de polisacáridos meningocócicos o polisacáridos son muy raras; una por millón de dosis [54].

- I. **Neumococo:** hay dos informes de anafilaxia en niños que recibieron la vacuna antineumocócica 23 valentes [55,56]. El anticuerpo IgE para la vacuna se demostró mediante pruebas cutáneas o medición de IgE alérgeno-específica en suero.
- J. **Rabia:** hay algunos informes consistentes con anafilaxis, pero ninguno confirmado con pruebas cutáneas o medición de IgE alérgeno-específica en el suero [57]. También se han descrito algunos casos de aparición tardía (varios días después de la vacunación) de reacciones similares a la enfermedad del suero y urticaria asociada con anticuerpos IgE a la albúmina sérica humana alterada con betapropiolactona en la vacuna [58].
- K. **Tétanos:** hay algunos informes consistentes con anafilaxis (incluso muertes) para las vacunas antitetánicas, algunos de los cuales fueron respaldados por pruebas cutáneas positivas y niveles elevados de IgE alérgica dirigida contra los toxoides del tétanos y la difteria (Td) [44,47, 59,60]. Sin embargo, los niños con reacciones a las vacunas DT a veces pierden la hipersensibilidad con el tiempo, por lo que una reacción de la infancia a esta vacuna no necesariamente excluye su uso futuro [46]. Las vacunas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTaP o Tdap) también pueden contener cantidades traza (nanogramos) de caseína residual (una proteína láctea alérgica) del medio a base de leche en el que se producen [33]. La posibilidad de que esta caseína residual pudiera ser responsable de algunas reacciones anafilácticas a las vacunas fue planteada por una serie de casos de ocho niños que desarrollaron anafilaxia en una hora (seis en 20 minutos) al recibir DTaP o Tdap [33]. Todos tenían niveles marcadamente elevados de IgE sérica específica de la leche (59 a > 100 kIU / L) antes de la vacunación. Seis tenían antecedentes de reacciones alérgicas pasadas a la leche de vaca y dos se habían extraído la leche de la dieta en el contexto de dermatitis atópica o proctocolitis. Los resultados de este informe requieren confirmación [61]. La mayoría de los pacientes, incluso aquellos con alergia grave a la

leche de vaca, toleran las vacunas como lo demuestran las observaciones de que la alergia a la leche es común en los lactantes y la anafilaxis de estas vacunas es rara. Hasta que haya más información disponible, sugerimos que los bebés con alergia severa a la leche sean observados durante al menos 30 minutos después de la vacunación.

- L. **Tifoidea:** se han notificado reacciones anafilácticas raras tanto a la vacuna de polisacárido Vi inyectado como a la vacuna oral viva atenuada Ty21a [62]. Algunos de estos informes involucran vacunas tifoideas administradas por separado y otras cuando las vacunas se administraron conjuntamente con vacunas como la fiebre amarilla. Aunque no se informaron pruebas de anticuerpos IgE, un paciente pareció tener una reacción para reexponerse con la vacuna inyectada después de una reacción previa a Ty21a, lo que sugiere posible reactividad cruzada. Aunque hay varios otros informes de reacciones severas a la vacuna contra la tifoidea en una hora de la vacunación, los informes no son consistentes con la anafilaxia, sino que implican fiebre alta, vómitos y dolor de cabeza [63].
 - M. **Varicela:** se informa que la tasa de anafilaxia es de tres reacciones por millón de dosis [64]. La mayoría de las reacciones anafilácticas a la vacuna contra la varicela se deben a la alergia a la gelatina [22].
 - N. **Fiebre amarilla:** hay muchos informes compatibles con la anafilaxia de la vacuna contra la fiebre amarilla [65]. El constituyente responsable de estas reacciones aparentemente mediadas por IgE no se ha investigado, pero la vacuna contiene gelatina y proteínas de huevo.
 - O. **La vacuna Zoster-Zoster:** es bien tolerada [66]. Se han reportado eventos anafilácticos raros en pacientes que reaccionaron a la gelatina en la vacuna.
- IV. **ENFOQUE AL PACIENTE CON ALERGIA DE VACUNA SOSPECHADA:** el enfoque descrito en esta sección es consistente con las guías de práctica publicadas

(algoritmo 1) [67]. Es de destacar que este algoritmo se aplica a los pacientes con antecedentes de sospecha de reacción alérgica a una vacuna. En contraste, el enfoque de diagnóstico es diferente para un paciente que ha reaccionado a un componente de la vacuna, como gelatina, huevo, látex o levadura, pero no a la vacunación en sí. El ejemplo más común de esta situación es la vacunación contra la influenza de un paciente con alergia al huevo, que se revisa en detalle por separado.

- A. **¿La naturaleza y el momento de la reacción son consistentes con la anafilaxia?** - El primer paso es determinar si la naturaleza y el momento de la reacción son consistentes con una reacción / anafilaxia mediada por inmunoglobulina E (IgE) (tabla 2).
- B. **¿Existe un historial de una reacción similar?** - También es importante obtener un posible historial de reacciones similares a la misma u otras vacunas, o a los componentes de la vacuna. Los diversos componentes de una vacuna se enumeran claramente en los prospectos suministrados por los fabricantes. Si la reacción se produjo con la primera dosis de una vacuna, la probabilidad de que el agente inmunizante en sí sea el alérgeno disminuye en gran medida. En esta situación clínica, los profesionales de la salud también deben preguntar sobre las reacciones alérgicas a los alimentos, en particular a la gelatina (tabla 4).
- C. **¿Existe la necesidad de dosis futuras de esta vacuna u otras vacunas con componentes comunes?** - Una vez que se ha obtenido un historial de una reacción de vacuna que ocurre poco después de la administración que es consistente con una reacción mediada por IgE, el médico debe determinar si se requieren dosis futuras de la vacuna sospechosa u otras vacunas con componentes comunes. Dado el potencial de reacción cruzada con componentes comunes en otras vacunas y con alimentos, una evaluación exhaustiva es apropiada, incluso si no se requieren dosis adicionales de la vacuna sospechosa. Muchas vacunas se administran en serie, aunque algunos

receptores generan una respuesta adecuada a menos del número habitual de dosis. Por lo tanto, es razonable determinar el nivel de anticuerpos alcanzado por las dosis ya recibidas. Los niveles protectores de anticuerpos específicos se han determinado para muchas vacunas y algunos están rutinariamente disponibles en laboratorios de referencia comerciales. Si un paciente ya ha generado una respuesta de protección, puede que no sea necesario administrar las dosis restantes de la serie. Sin embargo, el nivel de anticuerpos protectores puede no persistir tanto tiempo en personas vacunadas con menos cantidad de dosis que la habitual.

- V. **PRUEBAS CUTÁNEAS CON VACUNAS Y COMPONENTES DE LA VACUNA:** si el paciente va a recibir más dosis de una vacuna, se deben realizar pruebas cutáneas con la vacuna. El rendimiento e interpretación correctos de las pruebas cutáneas requieren experiencia en el procedimiento, incluido el uso de controles positivos y negativos apropiados. Además, las pruebas cutáneas en sí mismas rara vez pueden causar reacciones anafilácticas en individuos altamente alérgicos. Por lo tanto, las pruebas cutáneas solo deben ser realizadas por personas tales como alergistas con entrenamiento en interpretación y tratamiento de posibles reacciones a las pruebas, y solo en un entorno donde las reacciones anafilácticas pueden ser reconocidas y tratadas rápidamente.
- A. **Métodos:** la vacuna primero debe probarse con el método de punción cutánea. Se puede utilizar una vacuna de fuerza completa, a menos que el historial de la reacción sea realmente mortal, en cuyo caso es apropiado diluir la vacuna antes de la prueba de punción cutánea [67]. Si la prueba de punción completa es negativa, una prueba intradérmica con la vacuna diluida 1: 100 en solución salina al 0.9 por ciento (isotónico), se debe realizar de nuevo con los controles positivos y negativos apropiados.

- B. Interpretar las pruebas de la piel con las vacunas:** la historia de la reacción es sumamente importante al interpretar las pruebas cutáneas de las vacunas. Es posible realizar pruebas cutáneas positivas clínicamente irrelevantes, como con las pruebas cutáneas de cualquier alérgeno. La presencia de una prueba cutánea positiva para una vacuna no es necesariamente predictiva de una reacción posterior, aunque debe considerarse como un factor de riesgo significativo. Las vacunas pueden inducir la producción de anticuerpos contra inmunoglobulina E (IgE) en días o semanas después de la vacunación, aunque la importancia clínica de esto no está clara. La vacunación indujo IgE específica a difteria (DT) y toxoides tetánicos y se observó que persistió durante al menos dos años después de la inmunización [68,69]. Esta IgE específica no se asoció con reacciones alérgicas con la vacunación posterior.
- C. Reacciones irritantes:** también son posibles reacciones irritantes (falsas positivas) en la prueba cutánea, particularmente con pruebas intradérmicas a concentraciones de 1:10 o sin diluir. Un estudio de 20 voluntarios adultos sin antecedentes de reacciones a la vacuna evaluó las respuestas a las pruebas cutáneas y las pruebas intradérmicas con 10 vacunas comunes [70]. Las reacciones irritantes no se observaron con las pruebas de punción cutánea y fueron poco frecuentes después de la prueba intradérmica con una concentración de 1: 100. Sin embargo, eran comunes a concentraciones intradérmicas más altas (1:10 o sin diluir). Por lo tanto, las pruebas intradérmicas a las vacunas solo deben realizarse en la concentración 1: 100.
- D. Reacciones retardadas:** se han observado reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado en el sitio de la prueba cutánea (particularmente intradérmica) con una vacuna. Estas reacciones no son relevantes para el diagnóstico de alergia a la vacuna mediada por IgE.
- E. Pruebas para constituyentes de vacunas:** si la vacuna sospechosa contiene huevo (fiebre amarilla e influenza) (tabla 5), gelatina (tabla 4), látex o levadura de

Saccharomyces cerevisiae (hepatitis B y virus del papiloma humano de 4 y 9 valos), el paciente debe también se debe probar la piel a estos componentes:

Prueba cutánea:

- Los extractos de levadura de huevo y *Saccharomyces cerevisiae* para pruebas cutáneas están disponibles comercialmente.
- El extracto de gelatina se puede preparar disolviendo 1 cucharadita de polvo de gelatina azucarada de cualquier color o sabor (por ejemplo, gelatina) en 5 ml de solución salina normal para crear una solución de prueba cutánea.
- Los extractos estandarizados de látex de caucho natural (NRL) para pruebas cutáneas están disponibles comercialmente en muchos países, aunque no en los Estados Unidos.

Medición de IgE específica de alérgeno en suero:

- La IgE específica para huevo, gelatina, látex y levadura puede medirse en suero mediante el uso de inmunoensayos disponibles comercialmente. La sensibilidad de los ensayos ImmunoCAP y Immulite de látex es aproximadamente del 80 por ciento, como se analiza por separado.

VI. **ADMINISTRACIÓN DE VACUNAS:** la mayoría de los pacientes con reacciones vacunales previas pueden vacunarse con seguridad en el futuro con las precauciones adecuadas.

A. **Estrategia general:** si la prueba intradérmica con la vacuna es negativa, la posibilidad de que el paciente tenga anticuerpos contra inmunoglobulina E (IgE) contra cualquier componente de la vacuna es insignificante, y la vacuna puede administrarse de la manera habitual [71,72]. No obstante, es prudente observar a dichos pacientes durante al menos 30 minutos después de la administración, con epinefrina y otros tratamientos disponibles. Si las pruebas cutáneas de la vacuna o componente de la vacuna son positivas, y si se considera necesaria una vacuna, la

vacuna aún puede administrarse utilizando un protocolo de dosis graduales. Se proporciona un protocolo graduado en la nota al pie del algoritmo (algoritmo 1). Se ha descrito la administración exitosa de vacunas a pacientes con pruebas cutáneas positivas utilizando protocolos graduales para varias vacunas diferentes [59,73]. La administración de una vacuna a una persona alérgica, incluso mediante un protocolo de dosis graduada, aún conlleva el riesgo de una reacción anafiláctica y debe realizarse solo después de obtener el consentimiento informado por escrito. Además, la administración debe realizarse en un entorno con personal y equipo para reconocer y tratar la anafilaxia.

VII. RESUMEN

- Las reacciones anafilácticas a las vacunas son raras, aunque potencialmente mortales. Estas reacciones mediadas por inmunoglobulina E (IgE) se deben más a los componentes de la vacuna que a los productos microbianos.
- Los síntomas de las reacciones anafilácticas a las vacunas son similares a los de la anafilaxia de otras etiologías (tabla 2). Por lo general, aparecen dentro de los 30 minutos, pero rara vez se pueden retrasar hasta varias horas.
- Se han recibido informes raros de reacciones alérgicas sistémicas a casi todas las vacunas, aunque algunas vacunas están más comúnmente implicadas, como las vacunas contra la fiebre amarilla, el sarampión, las paperas y la rubéola (MMR) y el tétanos.
- La evaluación de una posible alergia a la vacuna comienza con la determinación de si los síntomas y el momento son consistentes con una reacción anafiláctica (algoritmo 1 y tabla 2). El siguiente paso es discernir si el paciente tuvo exposición previa a la vacuna o necesita más dosis de la vacuna en cuestión, o vacunas con componentes comunes, en el futuro.
- Las pruebas cutáneas de las vacunas deben ser realizadas e interpretadas por un especialista en alergias. La prueba de punción cutánea se puede realizar con una solución no diluida de la vacuna en cuestión o con una solución diluida en pacientes cuyas reacciones fueron realmente mortales. Si es negativo, esto es seguido por una prueba intradérmica con una dilución 1:100 de la vacuna.
- Si la vacuna sospechosa contiene huevo (fiebre amarilla y algo de influenza), gelatina (tabla 4), látex o levadura de *Saccharomyces cerevisiae* (hepatitis B y

- virus del papiloma humano de 4 y 9 valos), también se deben realizar pruebas cutáneas a estos constituyentes.
- Si la prueba cutánea con la vacuna es negativa, se recomienda que el paciente reciba la vacuna de la manera habitual. Para mayor seguridad, estos pacientes generalmente reciben la vacuna bajo la supervisión del especialista en alergias.
 - Si la prueba de la piel a un constituyente (gelatina, huevo, etc.) o la vacuna es positiva, aún puede ser posible que el paciente reciba la vacuna en forma graduada (algoritmo 1). Sin embargo, esto solo debe realizarse después de una evaluación exhaustiva de los riesgos y beneficios relativos de la vacunación.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:832.
2. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:391.
3. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003; 112:815.
4. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:868.
5. Patja A, Mäkinen-Kiljunen S, Davidkin I, et al. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2001; 107:E27.
6. Cheng DR, Perrett KP, Choo S, et al. Pediatric anaphylactic adverse events following immunization in Victoria, Australia from 2007 to 2013. *Vaccine* 2015; 33:1602.
7. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011; 60:1.
8. Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55:1.

9. Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2018; 67:1.
10. Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006; 55:1.
11. Talbot EA, Brown KH, Kirkland KB, et al. The safety of immunizing with tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) less than 2 years following previous tetanus vaccination: Experience during a mass vaccination campaign of healthcare personnel during a respiratory illness outbreak. *Vaccine* 2010; 28:8001.
12. Beytout J, Launay O, Guiso N, et al. Safety of Tdap-IPV given one month after Td-IPV booster in healthy young adults: a placebo-controlled trial. *Hum Vaccin* 2009; 5:315.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60:13.
14. Bergfors E, Trollfors B. Sixty-four children with persistent itching nodules and contact allergy to aluminium after vaccination with aluminium-adsorbed vaccines-prognosis and outcome after booster vaccination. *Eur J Pediatr* 2013; 172:171.
15. Kang LW, Crawford N, Tang ML, et al. Hypersensitivity reactions to human papillomavirus vaccine in Australian schoolgirls: retrospective cohort study. *BMJ* 2008; 337:a2642.

16. Kelso JM, Greenhawt MJ. Adverse reactions to vaccines in infectious diseases. In: Middleton's allergy: Principles and practice, 8th ed, Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, et al (Eds), Elsevier, Philadelphia 2014.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Syncope after vaccination--United States, January 2005-July 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008; 57:457.
18. The Institute for Vaccine Safety. www.vaccinesafety.edu/components-Allergens.htm (Accessed on June 15, 2015).
19. Vaccine excipient and media summary excipients included in United States vaccines, by vaccine. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/B/latex-table.pdf> (Accessed on June 15, 2015).
20. Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. J Allergy Clin Immunol 1993; 91:867.
21. Sakaguchi M, Nakayama T, Inouye S. Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccines. J Allergy Clin Immunol 1996; 98:1058.
22. Sakaguchi M, Yamanaka T, Ikeda K, et al. IgE-mediated systemic reactions to gelatin included in the varicella vaccine. J Allergy Clin Immunol 1997; 99:263.
23. Sakaguchi M, Miyazawa H, Inouye S. Specific IgE and IgG to gelatin in children with systemic cutaneous reactions to Japanese encephalitis vaccines. Allergy 2001; 56:536.
24. Lasley MV. Anaphylaxis after booster influenza vaccine due to gelatin allergy. Pediatr Asthma Allergy Immunol 2007; 20:201.
25. Stone CA Jr, Hemler JA, Commins SP, et al. Anaphylaxis after zoster vaccine: Implicating alpha-gal allergy as a possible mechanism. J Allergy Clin Immunol 2017; 139:1710.

26. Varilrix [package insert]. Ontario, Canada: GlaxoSmithKline Inc, 2014.
27. Priorix [package insert]. Ontario, Canada: GlaxoSmithKline Inc, 2017.
28. Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y, et al. A strong association between HLA-DR9 and gelatin allergy in the Japanese population. *Vaccine* 2001; 19:3273.
29. Sakaguchi M, Nakayama T, Kaku H, et al. Analysis of HLA in children with gelatin allergy. *Tissue Antigens* 2002; 59:412.
30. Kuno-Sakai H, Kimura M. Removal of gelatin from live vaccines and DTaP-an ultimate solution for vaccine-related gelatin allergy. *Biologicals* 2003; 31:245.
31. O'Brien TC, Maloney CJ, Tauraso NM. Quantitation of residual host protein in chicken embryo-derived vaccines by radial immunodiffusion. *Appl Microbiol* 1971; 21:780.
32. Kelso JM. Raw egg allergy-a potential issue in vaccine allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:990.
33. Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL, et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:215.
34. Grabenstein JD. Clinical management of hypersensitivities to vaccine components. *Hosp Pharm* 1997; 32:77.
35. Heidary N, Cohen DE. Hypersensitivity reactions to vaccine components. *Dermatitis* 2005; 16:115.
36. Patrizi A, Rizzoli L, Vincenzi C, et al. Sensitization to thimerosal in atopic children. *Contact Dermatitis* 1999; 40:94.
37. Lee-Wong M, Resnick D, Chong K. A generalized reaction to thimerosal from an influenza vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:90.

38. Audicana MT, Muñoz D, del Pozo MD, et al. Allergic contact dermatitis from mercury antiseptics and derivatives: study protocol of tolerance to intramuscular injections of thimerosal. *Am J Contact Dermat* 2002; 13:3.
39. Lear JT, English JS. Anaphylaxis after hepatitis B vaccination. *Lancet* 1995; 345:1249.
40. Russell M, Pool V, Kelso JM, Tomazic-Jezic VJ. Vaccination of persons allergic to latex: a review of safety data in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2004; 23:664.
41. Hamilton RG, Brown RH, Veltri MA, et al. Administering pharmaceuticals to latex-allergic patients from vials containing natural rubber latex closures. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62:1822.
42. DiMiceli L, Pool V, Kelso JM, et al. Vaccination of yeast sensitive individuals: review of safety data in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine* 2006; 24:703.
43. Zanoni G, Puccetti A, Dolcino M, et al. Dextran-specific IgG response in hypersensitivity reactions to measles-mumps-rubella vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:1233.
44. Martín-Muñoz MF, Pereira MJ, Posadas S, et al. Anaphylactic reaction to diphtheria-tetanus vaccine in a child: specific IgE/IgG determinations and cross-reactivity studies. *Vaccine* 2002; 20:3409.
45. Skov PS, Pelck I, Ebbesen F, Poulsen LK. Hypersensitivity to the diphtheria component in the Di-Te-Pol vaccine. A type I allergic reaction demonstrated by basophil histamine release. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8:156.
46. Bégin P, Vu MQ, Picard M, et al. Spontaneous resolution of diphtheria-tetanus vaccine hypersensitivity in a pediatric population. *Allergy* 2011; 66:1508.

47. Adverse events associated with childhood vaccines: Evidence bearing on causality, Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB (Eds), National Academy Press, Washington, DC 1994.
48. Systemic adverse effects of hepatitis B vaccines are rare. *Prescrire Int* 2004; 13:218.
49. Nelson MR, Oaks H, Smith LJ, et al. Anaphylaxis complicating routine childhood immunization: Hemophilus Influenza b conjugated vaccine. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 2000; 14:315.
50. Brotherton JM, Gold MS, Kemp AS, et al. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ* 2008; 179:525.
51. Nagao M, Fujisawa T, Ihara T, Kino Y. Highly increased levels of IgE antibodies to vaccine components in children with influenza vaccine-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:861.
52. Takahashi H, Pool V, Tsai TF, Chen RT. Adverse events after Japanese encephalitis vaccination: review of post-marketing surveillance data from Japan and the United States. The VAERS Working Group. *Vaccine* 2000; 18:2963.
53. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995; 332:1262.
54. Ball R, Braun MM, Mootrey GT, Vaccine Adverse Event Reporting System Working Group. Safety data on meningococcal polysaccharide vaccine from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1273.
55. Ponvert C, Ardelean-Jaby D, Colin-Gorski AM, et al. Anaphylaxis to the 23-valent pneumococcal vaccine in child: a case-control study based on immediate responses in skin tests and specific IgE determination. *Vaccine* 2001; 19:4588.

56. Ponvert C, Scheinmann P, de Blic J. Anaphylaxis to the 23-valent pneumococcal vaccine: a second explored case by means of immediate-reading skin tests with pneumococcal vaccines. *Vaccine* 2010; 28:8256.
57. Centers for Disease Control (CDC). Systemic allergic reactions following immunization with human diploid cell rabies vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1984; 33:185.
58. Swanson MC, Rosanoff E, Gurwith M, et al. IgE and IgG antibodies to beta-propiolactone and human serum albumin associated with urticarial reactions to rabies vaccine. *J Infect Dis* 1987; 155:909.
59. Carey AB, Meltzer EO. Diagnosis and "desensitization" in tetanus vaccine hypersensitivity. *Ann Allergy* 1992; 69:336.
60. Mayorga C, Torres MJ, Corzo JL, et al. Immediate allergy to tetanus toxoid vaccine: determination of immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to allergenic proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:238.
61. Slater JE, Rabin RL, Martin D. Comments on cow's milk allergy and diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:434; author reply 435.
62. Begier EM, Burwen DR, Haber P, et al. Postmarketing safety surveillance for typhoid fever vaccines from the Vaccine Adverse Event Reporting System, July 1990 through June 2002. *Clin Infect Dis* 2004; 38:771.
63. Hoyt RE, Herip DS. Severe systemic reactions attributed to the acetone-inactivated parenteral typhoid vaccine. *Mil Med* 1996; 161:339.
64. Wise RP, Salive ME, Braun MM, et al. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA* 2000; 284:1271.
65. Kelso JM, Mootrey GT, Tsai TF. Anaphylaxis from yellow fever vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:698.

66. Tseng HF, Liu A, Sy L, et al. Safety of zoster vaccine in adults from a large managed-care cohort: a Vaccine Safety Datalink study. *J Intern Med* 2012; 271:510.
67. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:25.
68. Mark A, Björkstén B, Granström M. Immunoglobulin E responses to diphtheria and tetanus toxoids after booster with aluminium-adsorbed and fluid DT-vaccines. *Vaccine* 1995; 13:669.
69. Aalberse RC, van Ree R, Danneman A, Wahn U. IgE antibodies to tetanus toxoid in relation to atopy. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107:169.
70. 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; 120:478.
71. Bierman CW, Shapiro GG, Pierson WE, et al. Safety of influenza vaccination in allergic children. *J Infect Dis* 1977; 136 Suppl:S652.
72. Miller JR, Orgel HA, Meltzer EO. The safety of egg-containing vaccines for egg-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71:568.
73. Kelso JM, Cockrell GE, Helm RM, Burks AW. Common allergens in avian meats. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:202.

TABLA 1

Gell and Coombs classification of immunologic drug reactions

Type	Description	Mechanism	Clinical features
I Immediate reaction (within one hour)	IgE-mediated, immediate-type hypersensitivity	Antigen exposure causes IgE-mediated activation of mast cells and basophils, with release of vasoactive substances, such as histamine, prostaglandins, and leukotrienes.	Anaphylaxis Angioedema Bronchospasm Urticaria (hives) Hypotension
II	Antibody-dependent cytotoxicity	An antigen or hapten that is intimately associated with a cell binds to antibody, leading to cell or tissue injury.	Hemolytic anemia Thrombocytopenia Neutropenia
III	Immune complex disease	Damage is caused by formation or deposition of antigen-antibody complexes in vessels or tissue. Deposition of immune complexes causes complement activation and/or recruitment of neutrophils by interaction of immune complexes with Fc IgG receptors.	Serum sickness Arthus reaction
IV	Cell-mediated or delayed hypersensitivity	Antigen exposure activates T cells, which then mediate tissue injury. Depending upon the type of T cell activation and the other effector cells recruited, different subtypes can be differentiated (ie, types IVa to IVd).	Contact dermatitis Some morbilliform reactions Severe exfoliative dermatoses (eg, SJS/TEN) AGEP DRESS/DiHS Interstitial nephritis Drug-induced hepatitis Other presentations

IgE: immunoglobulin E; Fc IgG: Fc portion of immunoglobulin G; SJS/TEN: Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis; AGEP: acute generalized exanthematous pustulosis; DRESS/DiHS: drug rash with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome.

Adapted from: Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin Allergy* 1988; 18:515.

TABLA 2

Symptoms and signs of anaphylaxis

Skin
Feeling of warmth, flushing (erythema), itching, urticaria, angioedema, and "hair standing on end" (piloer erection)
Oral
Itching or tingling of lips, tongue, or palate
Edema of lips, tongue, uvula, metallic taste
Respiratory
Nose - Itching, congestion, rhinorrhea, and sneezing
Laryngeal - Itching and "tightness" in the throat, dysphonia, hoarseness, stridor
Lower airways - Shortness of breath (dyspnea), chest tightness, cough, wheezing, and cyanosis
Gastrointestinal
Nausea, abdominal pain, vomiting, diarrhea, and dysphagia (difficulty swallowing)
Cardiovascular
Feeling of faintness or dizziness; syncope, altered mental status, chest pain, palpitations, tachycardia, bradycardia or other dysrhythmia, hypotension, tunnel vision, difficulty hearing, urinary or fecal incontinence, and cardiac arrest
Neurologic
Anxiety, apprehension, sense of impending doom, seizures, headache and confusion; young children may have sudden behavioral changes (cling, cry, become irritable, cease to play)
Ocular
Periorbital itching, erythema and edema, tearing, and conjunctival erythema
Other
Uterine cramps in women and girls

Original figure modified for this publication. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:S161. Table used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

TABLA 3

Diagnostic criteria for anaphylaxis

Anaphylaxis is highly likely when any ONE of the following three criteria is fulfilled:
1. Acute onset of an illness (minutes to several hours) with involvement of the skin, mucosal tissue, or both (eg, generalized hives, pruritus or flushing, swollen lips-tongue-uvula)
AND AT LEAST ONE OF THE FOLLOWING:
A. Respiratory compromise (eg, dyspnea, wheeze-bronchospasm, stridor, hypoxemia)
B. Reduced BP* or associated symptoms of end-organ dysfunction (eg, hypotonia, collapse, syncope, incontinence)
2. TWO OR MORE OF THE FOLLOWING that occur rapidly after exposure to a LIKELY allergen for that patient (minutes to several hours):
A. Involvement of the skin mucosal tissue (eg, generalized hives, itch-flush, swollen lips-tongue-uvula)
B. Respiratory compromise (eg, dyspnea, wheeze-bronchospasm, stridor, hypoxemia)
C. Reduced BP* or associated symptoms (eg, hypotonia, collapse, syncope, incontinence)
D. Persistent gastrointestinal symptoms (eg, crampy abdominal pain, vomiting)
3. Reduced BP* after exposure to a KNOWN allergen for that patient (minutes to several hours):
A. Infants and children - Low systolic BP (age-specific)* or greater than 30% decrease in systolic BP
B. Adults - Systolic BP of less than 90 mmHg or greater than 30% decrease from that person's baseline

BP: blood pressure.

* Low systolic blood pressure for children is defined as:

- Less than 70 mmHg from 1 month to 1 year
- Less than (70 mmHg + [2 x age]) from 1 to 10 years
- Less than 90 mmHg from 11 to 17 years

Adapted with permission from: Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol 2006; 117:391. Copyright © 2006 The American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology.

TABLA 4

**Gelatin content of United States available vaccines
(subject to change - refer to local prescribing
information)**

Vaccine (United States brand name and manufacturer)	Gelatin content in micrograms per dose
Influenza (Flumist Quadrivalent 2017-2018, Medimmune vaccines) *	2000 micrograms per 0.2 mL dose
Measles, mumps, rubella (M-M-R-II, Merck)	14,500 micrograms per 0.5 mL dose
Measles, mumps, rubella, varicella (ProQuad, Merck)	11,000 micrograms per 0.5 mL dose
Rabies (RabAvert, Novartis)	≤12,000 micrograms per 1 mL dose
Varicella (Varivax, Merck)	12,500 micrograms per 0.5 mL dose
Yellow fever (YF-Vax, Sanofi Pasteur)	6250 micrograms per 0.5 mL dose†
Zoster (Zostavax, Merck)	15,580 micrograms per 0.65 mL dose
Typhoid oral Ty21a (Vivotif, Crucell Vaccines)	Capsule

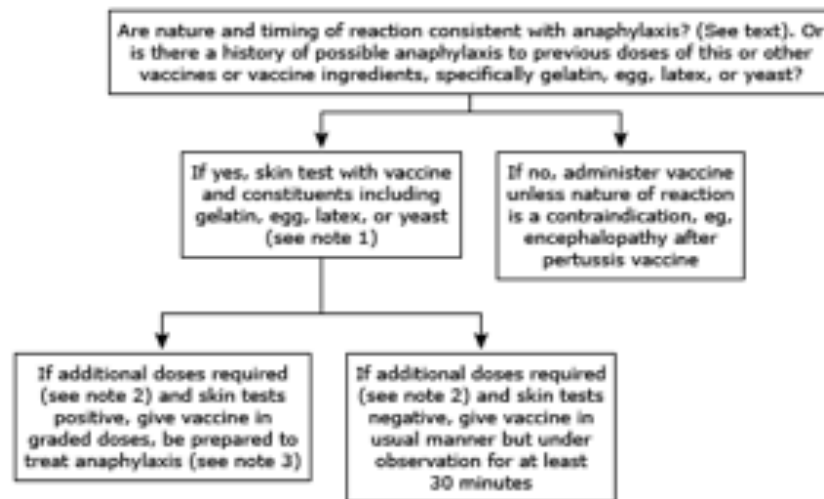
* Not recommended for use in the United States for the 2017-2018 season.

† Gelatin content provided by Sanofi Pasteur United States vaccine medical information telephone 1-800-822-2463.

US Food and Drug Administration, Vaccines Licensed for Use in the United States; approved product information (package insert) available at <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm093833.htm> (accessed on September 6, 2017).

ALGORITMO 1

Suggested approach to suspected anaphylaxis to a vaccine

**Note 1. Testing with vaccine and components including gelatin, egg, latex, and/or yeast****Vaccine skin tests:**

- Prick test with full strength vaccine (consider dilution if history of life-threatening reaction).
- If prick test with full strength vaccine negative, intradermal test with 0.02 mL vaccine 1:100.
- NOTE: Vaccine skin tests may cause irritant (false-positive), clinically irrelevant reactions.

Vaccine constituent skin tests/in vitro tests:

- Prick tests with commercial extracts of egg (influenza and yellow fever vaccines), *Saccharomyces cerevisiae* yeast (hepatitis B vaccine and 4- and 9-valent human papillomavirus vaccines).
- Prick test with sugared gelatin (eg, Jell-O: dissolve 1 teaspoon [5 grams] of gelatin powder in 5 mL normal saline) or in vitro assay for gelatin-specific IgE. Vaccines that contain gelatin: influenza (some brands), measles, mumps, rubella, typhoid (oral capsule), varicella, yellow fever, zoster.
- Prick test with standardized latex extract if available. If not, obtain in vitro assay for specific IgE antibody. Vaccines that contain latex in packaging: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/B/latex-table.pdf>.

Note 2. If fewer than the recommended number of doses have been given, consider measuring IgG antibodies to the immunizing agent. If the IgG level is compatible with protection from disease, consider withholding additional doses although magnitude and duration of immunity may be less than if all doses received.

Note 3. Vaccine administration in graded doses

For a vaccine where usual dose is 0.5 mL, administer graded doses of vaccine at 15 minute intervals: 0.05 mL of 1:10 dilution, 0.05 mL of full strength, 0.10 mL of full strength, 0.15 mL of full strength, 0.20 mL of full strength.

IgE: immunoglobulin E; IgG: immunoglobulin G.

Original figure modified for this publication. Kelso JM, Li JT. Practice Parameters: Adverse reactions to vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103(4 Suppl 2):1-14. Copyright © 2009 American College of Allergy, Asthma and Immunology.