

Reacciones adversas a vacunas antiinfecciosas

Nuria Cortés Álvarez

Unidad de Alergia Infantil. Hospital Universitario Mútua Terrassa. Barcelona

Cortés Álvarez N. Reacciones adversas a vacunas antiinfecciosas. *Protoc diagn ter pediatri*. 2019;2:329-39.



RESUMEN

Las vacunas son enormemente efectivas en la prevención de las enfermedades infecciosas y han conseguido reducir de forma significativa la morbilidad y mortalidad de un gran número de enfermedades. Las reacciones alérgicas a vacunas son poco frecuentes y representan una minoría de las reacciones adversas a vacunas. La mayoría están provocadas por los aditivos y en ocasiones pueden ser graves, como las reacciones anafilácticas. Es necesario conocer la composición de estas para poder identificar el alérgeno responsable. Un diagnóstico detallado de las reacciones alérgicas a vacunas es también de gran importancia, no solo para prevenir futuras reacciones de riesgo vital sino también para evitar restricciones innecesarias en su administración.

Palabras clave: efecto adverso; hipersensibilidad IgE mediada a vacunas; anafilaxia; seguridad vacunas.

Adverse reactions to vaccines

ABSTRACT

Vaccines are highly effective in preventing infectious diseases and have significantly reduced mortality and morbidity of a large number of diseases. Allergic reactions to vaccines are rare and represent a minority of all adverse events following immunization. Most of them are related to additives and in some circumstances can be severe, like anaphylactic reactions. Usual vaccine components have to be known, in order to determine the culprit allergen. A proper diagnosis of the allergic reaction has to be made, not only to prevent future severe allergic reactions but also to avoid restrictions in vaccine administration.

Key words: adverse event; immediate hypersensitivity reactions to vaccines; anaphylaxis; vaccine safety.

1. DEFINICIÓN Y COMPOSICIÓN DE LAS VACUNAS

Las vacunas son productos biológicos que contienen uno o varios antígenos que se administran con el objetivo de producir un estímulo inmunitario específico¹.

Están formadas por:

- **Antígenos microbianos:** porciones de microorganismos o toxoides responsables de estimular la respuesta inmunitaria.
- **Líquido de suspensión:** solución salina, agua destilada o en ocasiones productos derivados de los cultivos necesarios para su obtención (huevo).
- **Conservantes, estabilizantes y antibióticos:** sustancias utilizadas para estabilizar los distintos componentes de la vacuna (gelatinas), para impedir la contaminación por otros microorganismos (aminoglucósidos, polimixina B) o para aumentar la duración de la vacuna (formaldehído).
- **Adyuvantes:** sirven para potenciar la respuesta inmunológica en las vacunas inactivadas. Los más utilizados son el hidróxido y el fosfato de aluminio (DTPa, hepatitis A, neumocócica conjugada), MF59 (gripe), AS04 (hepatitis B y VPH), virosomas (gripe). Las vacunas adyuvadas provocan mayor reactogenicidad local que las no adyuvadas.

2. REACCIONES ADVERSAS A VACUNAS

Se define una reacción adversa a un medicamento como un efecto nocivo y no intencionado

que se produce a dosis utilizadas normalmente en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica².

Las reacciones adversas a las vacunas suelen ser generalmente leves, aunque pueden ser moderadas o excepcionalmente graves, como las reacciones de tipo anafiláctico.

2.1. Clasificación de las reacciones adversas a vacunas

La Organización Mundial de la Salud³ clasifica los acontecimientos adversos a vacunas en:

- **Reacciones inducidas por la vacunación:** pueden ser locales (dolor, enrojecimiento) o sistémicas (fiebre, irritabilidad, mialgias). Ambas pueden clasificarse en comunes, leves y raras (episodio de hipotonía-hiporrespuesta, reacciones anafilácticas).
- **Reacciones por defectos en la calidad de la vacuna:** defectos en la calidad en su fabricación.
- **Reacciones debidas a errores durante el almacenamiento, manipulación o administración:** la inyección no estéril, error en la reconstitución, inyección en lugar inadecuado.
- **Reacciones debidas a ansiedad por el acto de vacunación:** síncope vasovagal.
- **Reacciones coincidentes con la vacunación:** la causa de la reacción adversa es coincidente con el acto de la vacunación, pero no son provocados por ella.
- **Reacciones idiosincrásicas o de causa desconocida.**

Cuando un niño ha presentado una posible reacción adversa tras la vacunación se debe plantear la pregunta de si los signos o síntomas que ha presentado están directamente relacionados con la administración de la vacuna⁴. Si esta ha sido la causa, el mecanismo puede o no ser de tipo inmunológico. Si ha sido por mecanismo inmunológico, puede o no haber sido mediado por IgE. En ese caso habrá que estudiar si el efecto adverso ha sido una reacción alérgica frente al propio antígeno vacunal o a alguno de sus componentes, ya que esto condicionará la continuación de futuras dosis de esa misma vacuna o similares.

Se dispone de un formulario de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos que debe ser cumplimentado siempre que se detecte una posible reacción adversa atribuida a la vacunación, conocida como “tarjeta amarilla”.

3. REACCIONES ALÉRGICAS A VACUNAS

Se define la reacción alérgica como una respuesta idiosincrásica nociva producida por un mecanismo inmunológico. No siempre que ocurra un efecto adverso originado por una vacuna puede hablarse de alergia a la misma, pues se requiere que esté presente un mecanismo inmunológico. Pueden ser debidas al propio antígeno vacunal, a alguno de sus componentes o a proteínas residuales del proceso de fabricación⁴.

3.1. Incidencia

Las reacciones alérgicas a vacunas tienen una incidencia de entre 50 000 y 1 000 000 de dosis y la mayoría están provocadas por los aditivos. La incidencia de reacciones anafilácticas osci-

la entre 1 cada 100 000-1000 000 de dosis. Se han descrito casos de anafilaxia en relación con antígenos microbianos de la gripe y en relación con la toxina diftérica en la vacuna neumocócica conjugada.

No hay evidencia que la vacunación aumente el riesgo de desarrollo de alergias⁵.

3.2. Tipos de reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas a vacunas se clasifican según la cronología de la reacción y según el tipo de reacción (tipo I, II, III y IV, según la clasificación de Gell y Coombs).

Según el periodo de latencia en la aparición de los síntomas, pueden ser reacciones inmediatas y no inmediatas⁶. Las **reacciones inmediatas** suelen aparecer en la primera hora tras la vacunación (desde minutos hasta 4 horas tras la misma) y generalmente están mediadas por IgE. Los síntomas varían desde síntomas cutáneos leves a reacciones anafilácticas⁷. Pueden incluir manifestaciones cutáneas, respiratorias, gastrointestinales o cardiovasculares (**Tabla 1**).

Las **reacciones retardadas** comienzan horas o días tras la vacunación y no están mediadas por IgE. Suelen ser cuadros autolimitados que no contraindican la administración de la vacuna.

Las **reacciones locales**: incluyen dolor, eritema o tumefacción en zona de inyección. Las reacciones leves se relacionan con una reacción inflamatoria inespecífica por la propia inyección y por los adyuvantes vacunales. Las reacciones locales extensas son menos frecuentes y aparecen entre las 24 y 72 horas tras la vacunación. Más frecuentes con la quinta dosis de la vacuna DTP (reacción de hipersensibilidad tipo III). Los

Tabla 1. Criterios diagnósticos de anafilaxia⁷

<p>La anafilaxia es muy probable cuando se cumple uno de los siguientes tres criterios:</p>
<p>1. Comienzo agudo, en minutos o varias horas, de un cuadro que afecta a la piel, mucosas o ambas (por ejemplo, urticaria generalizada, prurito, rubor, inflamación de labios-lengua-úvula) y, al menos, uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Compromiso respiratorio (disnea, sibilantes, estridor, hipoxemia) b. Disminución de la presión arterial* o síntomas asociados de disfunción orgánica (hipotonía, colapso, síncope, incontinencia)
<p>2. Dos o más de los siguientes síntomas, de presentación rápida (de minutos a varias horas) tras la exposición a un probable alérgeno para el paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Afectación de piel y mucosas (por ejemplo, urticaria generalizada, enrojecimiento, prurito, inflamación de labios-lengua-úvula) b. Compromiso respiratorio (por ejemplo, disnea, sibilantes, estridor, hipoxemia) c. Disminución de la presión arterial* o síntomas asociados de disfunción orgánica (hipotonía, colapso, síncope, incontinencia) d. Síntomas gastrointestinales persistentes (por ejemplo, dolor abdominal, vómitos)
<p>3. Disminución de la presión arterial* tras la exposición a un alérgeno conocido para el paciente (de minutos a varias horas):</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Lactantes y niños: presión arterial baja* o descenso de más del 30% en la presión arterial sistólica b. Adultos: presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg o descenso mayor del 30% sobre la presión basal del sujeto

*Presión arterial: la presión arterial sistólica descendida en niños como:

- Menos de 70 mmHg de 1 mes a 1 año de edad.
- Menos de (70 mmHg + [2 × edad]) de 1-10 años.
- Menos de 90 mmHg de 11 a 17 años.

nódulos subcutáneos se consideran reacciones de hipersensibilidad tipo IV⁸.

4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las reacciones alérgicas a vacunas se deben diferenciar de otras manifestaciones clínicas que pueden aparecer durante la vacunación como reacciones vasovagales, reacciones locales, síndrome oculorrespiratorio.

Los síntomas más frecuentes tras la vacunación son fiebre, irritabilidad, dolor de cabeza, malestar general, mialgias, diarreas, erupciones cutáneas y síncope.

Pueden aparecer reacciones tardías en forma de urticaria retardada o angioedema y erup-

ciones maculopapulares que suelen estar provocadas por una activación inespecífica del sistema inmunológico con degranulación de mastocitos⁸.

4.1. Reacciones alérgicas a vacunas específicas

- **Vacuna contra difteria, tétanos y pertussis acelular (DTPa):** las reacciones anafilácticas a la vacuna DTPa son muy raras (2 por millón de dosis). La caseína se ha visto implicada, de forma excepcional, como causa de anafilaxia tras la administración de la vacuna DTP en niños con alergia grave a proteínas leche de vaca y niveles muy elevados de sensibilización⁹.
- **Vacuna contra gripe:** se han descrito reacciones anafilácticas que se han relacionado con los propios antígenos vacunales, más

que por las pequeñas cantidades de huevo que contiene¹⁰.

- **Vacuna contra triple vírica:** se puede administrar de forma segura en pacientes alérgicos al huevo. Se han descrito reacciones en relación con la gelatina¹¹.
- **Vacuna contra varicela:** contiene gelatina como estabilizante.
- **Vacuna contra hepatitis B:** se ha descrito algún caso de anafilaxia en relación con hipersensibilidad a las levaduras¹².
- **Vacuna contra fiebre amarilla:** los virus son cultivados en embriones de pollo y pueden contener cantidades significativas de proteínas de huevo y proteínas de pollo⁸.
- **Vacuna contra papiloma:** La tasa de anafilaxia es de 2,6/100 000. Cantidades residuales de levaduras pueden ser causa de reacciones. En la vacuna tetravalente, el

polisorbato 80 puede ser un inductor de reacciones⁸.

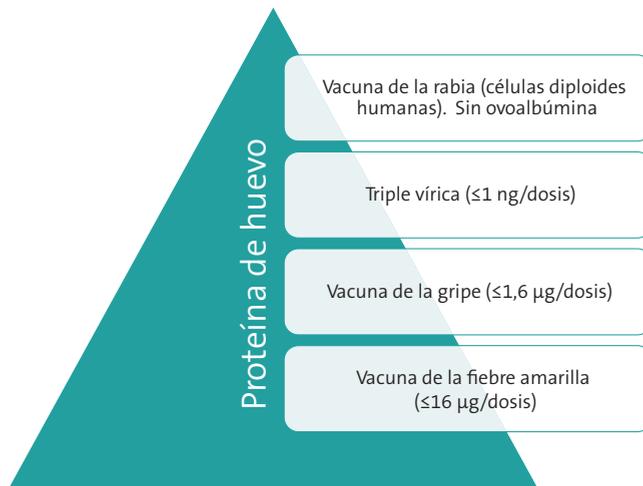
- **Vacuna contra neumococo y meningococo:** debe evitarse su administración en pacientes con hipersensibilidad a los *carriers* utilizados en las vacunas conjugadas¹³.

4.2. Reacciones alérgicas a componentes vacunales

- **Huevo:** la vacuna triple vírica, la vacuna antigripal y la vacuna de la fiebre amarilla están cultivadas en derivados de huevo de gallina y por su proceso de elaboración pueden contener pequeñas cantidades residuales de huevo (**Figura 1**).

– La **vacuna triple vírica** está desarrollada en fibroblastos derivados de embriones de pollo y contiene cantidades mínimas de proteínas de huevo, no capaces de provocar una reacción alérgica. Por ello, a todos los niños con alergia al huevo,

Figura 1. Contaminación por medios de cultivo en la preparación de las vacunas⁸



- incluso con clínica de anafilaxia, se les debe administrar esta vacuna en su centro de vacunación habitual¹⁴.
- La **vacuna antigripal**, al estar incubada en embriones de pollo, puede contener cantidades residuales de ovoalbúmina que varían desde picogramos a microgramos/ml. El contenido en ovoalbúmina de las diferentes vacunas antigripales puede variar de año en año e incluso de lote a lote y se publica cada año previo al inicio de la gripe. Las vacunas de la gripe comercializadas en nuestro país tienen un contenido bajo de ovoalbúmina (inferior a 0,6-1 µg/dosis) por lo que su administración es segura incluso en pacientes con reacciones graves al huevo⁴.
 - La **vacuna de la fiebre amarilla**: no se conoce la concentración precisa de ovoalbúmina de estas vacunas. Algunas de ellas pueden contener también gelatina (no así la comercializada en España) y proteínas de pollo⁴.
 - **Leche de vaca**: la presencia de concentraciones muy bajas de proteínas de leche de vaca (nanogramos) se ha detectado excepcionalmente en lotes aislados de vacunas como la DTP y la polio oral. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con alergia a proteínas de leche de vaca APLV, incluso con formas graves, se pueden vacunar de forma segura⁸.
 - **Gelatina**: estabilizador de origen bovino o porcino. Se ha descrito como responsable de reacciones alérgicas a vacuna triple vírica y varicela. También se describieron casos en relación con la vacuna de la gripe y la vacuna de la encefalitis japonesa¹⁵.
 - **Hongos y levaduras**: la vacuna del papiloma puede contener cantidades residuales de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, por lo que se pueden producir reacciones en pacientes sensibilizados. Asimismo, esta levadura se utiliza en el proceso de fabricación del *carrier* CRM197 de la vacuna del neumococo 13-valente y otras vacunas como la meningocócica y la tifoidea oral⁸. También puede haber cantidades residuales en la vacuna de la hepatitis B (en mayor cantidad que en la vacuna del papiloma), habiéndose descrito algún caso de anafilaxia¹⁶.
 - **Antibióticos**: la presencia de trazas de neomicina podría provocar reacciones sistémicas en pacientes sensibilizados. Sin embargo, se han descrito muy pocos casos en la literatura médica. Puede provocar dermatitis de contacto. Puede encontrarse en vacunas como la polio, triple vírica y rabia¹⁴.
 - **Aluminio**: las sales de aluminio (hidróxido y fosfato de aluminio) pueden provocar reacciones locales (nódulos subcutáneos). No son causa de reacciones anafilácticas¹⁷.
 - **Látex**: riesgo teórico en pacientes sensibilizados. Solo se ha descrito un caso de reacción anafiláctica en un paciente alérgico al látex que fue atribuida al látex del *stopper*¹⁸.
 - **Tiomersal**: es un conservante derivado del mercurio que se utilizaba como conservante, aunque actualmente ya no se utiliza por un riesgo teórico de toxicidad en lactantes. Puede provocar reacciones locales en pacientes sensibilizados. El formaldehído aún se utiliza en algunas vacunas, pero no se han descrito reacciones recientemente.

5. Diagnóstico De Las Reacciones Alérgicas A Vacunas

Se basa en la historia clínica y en el estudio alérgico por medio de pruebas *in vivo*, como el *prick test* y pruebas *in vitro*.

5.1. Historia clínica

Se recogerán en la historia clínica los siguientes datos: la edad del paciente, fecha de la reacción, preparado comercial de la vacuna administrada, número de lote, tiempo de latencia entre la administración e inicio de la reacción, manifestaciones clínicas, atención médica urgente, medicación sintomática administrada y duración de la reacción⁴. Asimismo, se valorará la composición de la vacuna administrada y la exposición simultánea a otros posibles alérgenos.

Es importante conocer la tolerancia a otras vacunas previa o posteriormente administradas con los mismos componentes, así como la tolerancia a todos sus componentes¹⁶.

5.2. Estudio alérgico⁸

5.2.1. Pruebas *in vivo* (*prick test* e *intradermorreacción*):

Se inician con *prick* sin diluir y si el resultado es negativo se realiza prueba ID con dilución 1:100 en suero fisiológico y si es negativo con dilución 1:10. Concentraciones mayores pueden resultar irritantes. Se han descrito falsos positivos con la vacuna de la gripe, triple vírica y varicela y vacunas DTP, incluso con diluciones 1/100. Ante reacción anafiláctica grave se debe iniciar el estudio con *prick* a la dilución 1/10 y la prueba intradérmica (ID) con dilución 1/1000.

En el caso de sospecha de alergia a alguno de los componentes vacunales, se puede realizar *prick test* a leche, huevo, gelatina y látex. Las pruebas cutáneas a gelatina no están estandarizadas. Se utiliza polvo de gelatina comercial (5 g disueltos en 5 ml de suero fisiológico).

5.2.2. Pruebas *in vitro*

La determinación de triptasa sérica a las 2 y a las 48 horas de la reacción puede ser útil para confirmar el diagnóstico de anafilaxia, pero su valor predictivo no está establecido.

La determinación de IgE específica a los componentes antimicrobianos no se recomienda, dado que la producción de IgE puede formar parte de la respuesta inmune normal del paciente a la vacunación. Si sospecha de alergia a alguno de los componentes se determinará IgE específica a clara, ovoalbúmina, leche de vaca, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina, caseína, gelatina y látex.

5.2.3. Reacciones locales

Las sales de aluminio utilizadas como adyuvantes en las vacunas pueden inducir reacciones de hipersensibilidad tipo IV (dermatitis de contacto). Pueden aparecer nódulos subcutáneos pruriginosos en el lugar de la inyección, que pueden persistir meses e incluso años.

Pueden realizarse pruebas de parche para confirmar el diagnóstico.

6. MANEJO DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS A VACUNAS

Mediante la historia clínica se determinará si el tipo de reacción de hipersensibilidad que ha

presentado el paciente ha sido inmediata o tardía. Si se sospecha una reacción inmediata (mediada por IgE), se realizará el estudio alérgico, sobre todo si se requieren más dosis de la vacuna y para evitar el riesgo de reactividad cruzada con componentes de otras vacunas o alimentos (Figura 2). La determinación de anticuerpos IgG frente al agente vacunal puede ser de utilidad, si el paciente ha recibido menos dosis de las recomendadas, para valorar el nivel de inmunización. En el caso de que se sospeche una reacción no inmediata, la vacuna generalmente podrá ser administrada de forma convencional¹⁵.

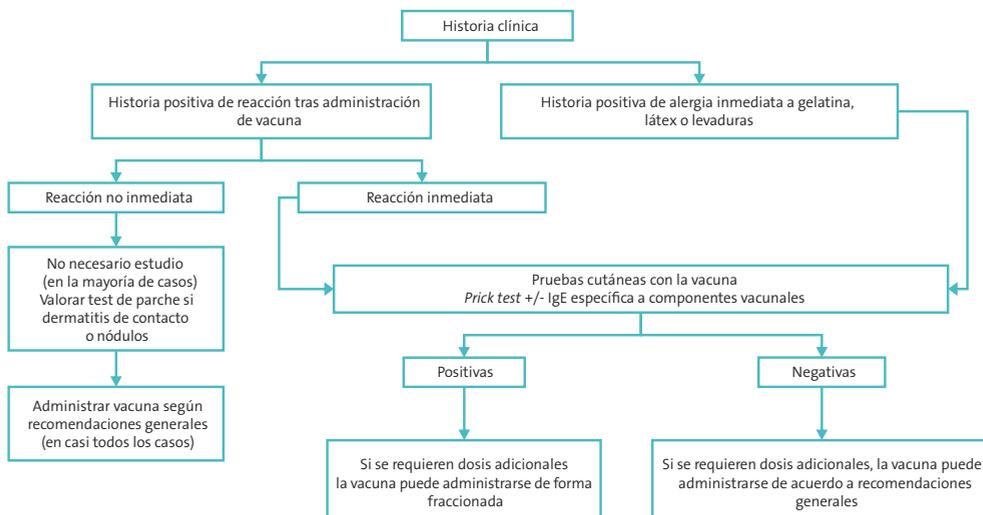
El paciente sensibilizado a una vacuna con el antecedente de haber presentado una reacción anafiláctica debe revacunarse solo si es absolutamente necesario y se debe elegir otra vacuna siempre que sea posible. Si no es posible, la pauta de vacunación que recomienda la Academia Europea de Alergia (EAACI) es la siguiente⁸:

- **Dosis dividida:** si reacción sistémica previa (anafilaxia) y pruebas cutáneas a la vacuna negativas. Consiste en administrar el 10% de la dosis y, si a los 30 minutos no ha habido reacción, el 90% de la dosis y observación durante 60 minutos.
- **Dosis fraccionada:** si reacción sistémica previa (anafilaxia) y pruebas cutáneas a la vacuna positivas. Se realizará solo si es absolutamente necesaria la administración de la vacuna implicada en la reacción o de otra vacuna que contenga el componente sospechoso.

Pauta de administración fraccionada:

1. 0,05 ml de la dilución 1:10 en suero fisiológico.
2. 0,05 ml sin diluir.
3. 0,10 ml sin diluir.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico del manejo del niño con posible reacción alérgica tras vacunación⁵



4. 0,15 ml sin diluir.
5. 0,20 ml sin diluir.

Para vacunas que requieren un volumen de 1 ml se puede añadir una última dosis de 0,5 ml.

Debe realizarse con intervalos de 15-30 minutos y observación de 60 minutos. Se administrará en un centro hospitalario con personal entrenado en el manejo de las reacciones anafilácticas. Este protocolo permite una desensibilización transitoria, pero, aunque el paciente tolere la vacuna debe seguir considerándose alérgico a esta.

7. MANEJO DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS A COMPONENTES VACUNALES

- Alergia al huevo:
 - **La vacuna triple vírica** puede ser administrada de forma segura en pacientes alérgicos al huevo y su administración puede realizarse en el centro de salud incluso en pacientes que hayan presentado una reacción anafiláctica a huevo⁵.
 - **La vacuna antigripal:** estudios recientes demuestran que puede ser administrada de forma segura en pacientes alérgicos al huevo, incluso en los que han presentado un reacción anafiláctica previa, según las últimas recomendaciones de la EAACI y la Academia Americana de Alergia^{8,14,19}:
 - Los niños con reacciones leves al huevo, como urticaria, pueden ser vacunados en su centro habitual y podrían recibir cualquiera de las vacunas disponibles.
 - Los niños con reacciones graves tras la toma de huevo, como angioedema, dificultad respiratoria o síntomas que hayan requerido adrenalina, pueden ser vacunados con cualquiera de las vacunas disponibles, en centros sanitarios no necesariamente hospitalarios, con medios y preparación para atender reacciones anafilácticas.
 - Aún no están disponibles en nuestro país las vacunas cultivadas en medios celulares, ni tampoco las obtenidas por tecnología recombinante y, por tanto, exentas totalmente de proteínas de huevo. Una reacción alérgica grave a la vacuna antigripal, independientemente del componente que sea la causa de la reacción, es una contraindicación para recibir futuras dosis de la vacuna²⁰.
 - **La vacuna de la fiebre amarilla:** se recomienda realizar estudio alergológico previo con pruebas cutáneas por método *prick* e intradermorreacción con una dilución 1/100 de la vacuna. Si el estudio es negativo puede realizarse la vacunación de la forma habitual, y si el resultado es positivo y la vacuna es imprescindible deberá realizarse su administración en un centro hospitalario, de forma fraccionada⁵.
- **Alergia a proteínas leche de vaca:** la mayoría de estos pacientes, incluso con formas graves, pueden vacunarse de forma segura de DTPa y no es necesario realizar recomendaciones especiales en este grupo de pacientes¹⁴.
- **Alergia a gelatina:** en un niño con alergia inmediata a la gelatina (con prueba cutánea

o determinación de IgE específica positiva) debe realizarse, previa a la vacunación, una prueba de prick con la vacuna. Si el resultado es positivo se deberá administrar la vacuna de una forma fraccionada y si es negativo puede administrarse en la forma habitual. Siempre que se disponga de ellas deberán emplearse, en estos casos, vacunas que no contengan gelatina¹⁵.

- **Alergia a levaduras:** si se sospecha de alergia a las levaduras deberá realizarse previamente un estudio alergológico con determinación de IgE específica y pruebas cutáneas. Si los resultados son negativos podrá realizarse la vacunación normalmente. Si son positivos y la vacunación es absolutamente necesaria deberá realizarse de forma fraccionada¹⁶.
- **Alergia a antibióticos:** aminoglucósidos como la neomicina, gentamicina, kanamicina, polimixina B, clortetraciclina. La administración de vacunas con neomicina está contraindicada en pacientes con historia de anafilaxia a la neomicina. Las reacciones locales tipo dermatitis de contacto requieren cantidades de neomicina muy superiores a las que contienen habitualmente las vacunas para provocar síntomas, lo que no contraindica la vacunación⁴.
- **Reacciones locales por aluminio:** existen estudios que demuestran que los alérgicos a aluminio pueden ser vacunados con vacunas que contienen aluminio sin que se produzcan reacciones severas. Sin embargo, siempre que sea posible, se deben intentar utilizar vacunas que no lo contengan. Si no es posible se recomienda la administración intramuscular profunda para reducir la reacción local⁸.

- **Alergia a látex:** los niños con alergia confirmada al látex deben ser vacunados con precaución en un ambiente libre de látex. Si es posible se utilizarán vacunas sin tapones de látex y si no están disponibles se debe tener la precaución de no atravesar con la aguja dicho tapón para obtener la vacuna¹⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Generalidades de las vacunas. En: Manual de vacunas en línea de la AEP [en línea] [consultado el 17/07/2019]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-1>
2. Corzo Higuera JL, Muñoz Román C, Requena Quesada G. Miscelánea: 3. Reacciones adversas a vacunas antiinfecciosas. *Protoc diagn ter pediatr*. 2013;1:229-34.
3. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Seguridad de las vacunas. Contraindicaciones y precauciones. En: Manual de vacunas en línea de la AEP [en línea] [consultado el 17/07/2019]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-3>
4. Echeverría Zudaire L, Ortigosa del Castillo L, Alonso Lebrero E, Álvarez García FJ, Cortés Álvarez N, García Sánchez N, *et al*. Documento de consenso sobre la actitud ante un niño con una reacción alérgica tras la vacunación o alergia a componentes vacunales. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83:63.e1-10.
5. 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;9:32.
6. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, Nicklas RA, Bernstein DI, Blessing-Moore J, *et al*. Adverse reactions

- to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:25-43.
7. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Crockow K, Fernández Rivas, *et al.* Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014;69:1026-45.
 8. 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;28:628-40.
 9. 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;128:215-8.
 10. 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;137:861-7.
 11. Pool V, Braun MM, Kelso JM, Mootrey G, Chen RT, Yunginger JW, *et al.* Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps rubella vaccine in the United States. *Pediatrics.* 2002;110:e71.
 12. DiMiceli L, Pool V, Kelso JM, Shadomy SV, Iskander J. VAERS Team. Vaccination of yeast sensitive individuals: review of safety data in the US Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine.* 2006;24:703-7.
 13. Arroabarren E, Anda M, Sanz ML. Anaphylaxis to pneumococcal vaccine; CRM(197): novel cause of vaccine allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:433-7.
 14. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:463-72.
 15. Caubet JC, Ponvert C. Vaccine allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34:597-613.
 16. Kelso JM. Allergic reactions after immunization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110:397-401.
 17. Lauren CT, Belsito DV, Morel KD, LaRussa P. Case report of subcutaneous nodules and sterile abscesses due to delayed hypersensitivity to aluminum-containing vaccines. *Pediatrics.* 2016;138:e20141690.
 18. 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;23:664-7.
 19. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Bresee JS, Fry AM, *et al.* Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2017-18 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep.* 2017;66(RR-2):1-24.
 20. CAV-AEP. Recomendaciones de vacunación antigripal del comité asesor de vacunas de la AEP (CAV-AEP) para 2018-2019. En: CAV-AEP [en línea]. Disponible en https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/gripe_cav_aep_recomendaciones_2018-19_v.1.5_c03.pdf