



Anafilaxias en Vacunas

Autora: QF. María Alejandra Rodríguez

Revisoras: QF. Adiel Saldaña Vidal, Dra. Cecilia González

La inmunización es una de las intervenciones en salud más efectiva, ha reducido la mortalidad y morbilidad debidas a variadas enfermedades infecciosas inmunoprevenibles. Las vacunas son efectivas y seguras, no obstante, como cualquier otro medicamento, no están exentas de generar eventos adversos. En muy raras ocasiones, las vacunas pueden producir anafilaxia, en una tasa que va aproximadamente de 1 a 10 casos/1.000.000 de dosis, dependiendo de la vacuna que se administre^{1,2}. Por lo general, suele presentarse en la primera hora posterior a la administración de la vacuna (desde minutos hasta 4 horas) y es mediada por IgE³. La anafilaxia es la reacción de hipersensibilidad más grave, que puede incluso ocasionar la muerte, en caso de no ser tratada adecuadamente^{1,2}.

ANAFILAXIA

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad aguda, de comienzo súbito, que implica el compromiso de más de un órgano o sistema (cardiovascular, cutáneo, respiratorio y/o gastrointestinal), que puede progresar de manera rápida e incluso amenazar la vida. La anafilaxia, al ser una reacción mediada por IgE, implica una exposición previa y sensibilización a una sustancia desencadenante o una reacción cruzada al alérgeno. Se produce cuando un alérgeno se une a los receptores de IgE en la superficie de los

mastocitos y los basófilos, produciendo la activación y desgranulación de estos, lo que genera la liberación de mediadores como la histamina y la triptasa, que provocan los signos y síntomas de anafilaxia. Este mecanismo también se conoce como reacciones de hipersensibilidad inmediata tipo I⁴.

La mayoría de los episodios de anafilaxia ocurren con un inicio repentino y progresión rápida; no obstante, también se han descrito reacciones bifásicas, en las cuales la presentación clínica inicial se resuelve con o sin tratamiento, para ser seguida, más tarde (hasta 72 horas), por recurrencia. También se han descrito anafilaxias prolongadas, que pueden durar varios días sin resolución, pero son poco frecuentes y la literatura que las avala consiste solo en informes de casos o series pequeñas¹.

Definición de caso de anafilaxia de Brighton Collaboration

Para analizar y validar los reportes de sospechas de anafilaxia que llegan al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), se utiliza la definición de caso de Brighton Collaboration (colaboración internacional de científicos expertos en el desarrollo de criterios que permiten clasificar un evento adverso asociado a inmunización, de acuerdo a su nivel de certeza diagnóstica)⁴, que señala que la anafilaxia debe te-

ner una aparición repentina y una progresión rápida de signos y síntomas que involucren 2 o más de los siguientes sistemas: dermatológico, cardiovascular, respiratorio y gastrointestinal, estableciendo 3 niveles de certeza, donde el nivel 1 corresponde a un evento con el mayor nivel de certeza diagnóstica, y el nivel 3 al de menor certeza diagnóstica⁴.

En las tablas 1 y 2, se muestra la definición de caso de anafilaxia y los criterios mayores y menores usados en esta⁴.

Tabla 1.

Definición de caso de anafilaxia de Brighton Collaboration. Adaptado⁴

| Para todos los niveles de certeza diagnóstica |
|---|
| La anafilaxia es un síndrome clínico caracterizado por <ul style="list-style-type: none"> • aparición repentina, Y • progresión rápida de signos y síntomas, Y • compromiso de múltiples sistemas órganos (≥ 2), a medida que avanza. |
| Nivel 1 de certeza diagnóstica |
| <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 criterio dermatológico mayor, Y • ≥ 1 criterio cardiovascular mayor Y/O ≥ 1 criterio respiratorio mayor |
| Nivel 2 de certeza diagnóstica |
| <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 criterio cardiovascular mayor Y ≥ 1 criterio respiratorio mayor, O • ≥ 1 criterio cardiovascular o criterio respiratorio mayor, Y • ≥ 1 criterio menor que compromete ≥ 1 sistema diferente (que no sea sistema cardiovascular o respiratorio) O • (≥ 1 criterio dermatológico mayor) Y (≥ 1 criterio cardiovascular menor • Y/O criterio respiratorio menor) |
| Nivel 3 de certeza diagnóstica |
| <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 criterio cardiovascular O respiratorio menor Y • ≥ 1 criterio menor de ≥ 2 sistemas/categorías diferentes |

En relación con el tratamiento, Brighton establece que la respuesta a la administración de medicamentos o su fracaso no es en sí misma un diagnóstico, en vista de que el tratamiento temprano de la anafilaxia puede prevenir el desarrollo de síntomas en otros sistemas. Esto puede ocurrir principalmente en entornos controlados, donde la anafilaxia se anticipa y el tratamiento se entrega con prontitud⁴.

Anafilaxia asociada a inmunización

Prácticamente todas las vacunas tienen el potencial de desencadenar una reacción anafiláctica que puede producirse por el propio antígeno vacunal, por las proteínas residuales que se generan en el proceso de síntesis o fabricación y por los agentes antimicrobianos, estabilizantes, conservantes y cualquier otro elemento que se utilice en el proceso de envasado o administración de la vacuna⁴. Muchos de estos componentes están presentes en cantidades muy pequeñas (trazas), que por lo general son insuficientes para generar una reacción alérgica en la mayoría de las personas con posible hipersensibilidad a los componentes, sin embargo, las personas que poseen niveles inusualmente altos de IgE, pueden reaccionar teóricamente a muy pequeñas cantidades de estos antígenos y desarrollar reacciones graves, incluyendo la anafilaxia¹. A continuación, en la tabla 3, se muestran las tasas de anafilaxia descritas en literatura para algunas vacunas.

Tabla 2.

Criterios mayores y menores utilizados en la definición de caso por Brighton Collaboration. Adaptado⁴

| | Criterios mayores | Criterios menores |
|------------------------------|---|---|
| Dermatológico o de la mucosa | <ul style="list-style-type: none"> • Urticaria generalizada (ronchas) o eritema generalizado • Angioedema *, localizado o generalizado • Prurito generalizado con erupción cutánea | <ul style="list-style-type: none"> • Prurito generalizado sin erupción cutánea • Sensación de picazón generalizada • Urticaria localizada en el lugar de la inyección. • Ojos rojos y con picazón |
| Cardiovascular | <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión medida • Diagnóstico clínico de shock no compensado, indicado por la combinación de al menos 3 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Taquicardia - Tiempo de llenado capilar > 3 segundos - Volumen de pulso central reducido - Disminución del nivel o pérdida de conciencia | <ul style="list-style-type: none"> • Circulación periférica reducida, como se indica por la combinación de al menos 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Taquicardia <ul style="list-style-type: none"> - Tiempo de llenado capilar de > 3 segundos sin hipotensión - Disminución del nivel de conciencia |
| Respiratorio | <ul style="list-style-type: none"> • Sibilancias bilaterales (broncoespasmo) • Estridor • Hinchazón de la vía aérea superior (labio, lengua, garganta, úvula o laringe) • Dificultad respiratoria: 2 o más de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Taquipnea - Incremento en el uso de los músculos accesorios de la respiración (esternocleidomastoideo, intercostales, etc.) - Retracción - Cianosis - Gruñidos | <ul style="list-style-type: none"> • Tos seca persistente • Voz ronca • Dificultad para respirar sin sibilancias o estridor • Sensación de cierre de garganta • Estornudos, rinorrea |
| Gastrointestinal | | <ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Dolor abdominal • Náuseas • Vómitos |
| Laboratorio | | <ul style="list-style-type: none"> • Elevación de triptasa de mastocitos > límite superior normal |

*No angioedema hereditario.

Tabla 3.

Tasas de anafilaxia descritas para algunas vacunas

| Vacuna | Tasa de anafilaxia por 1.000.000 dosis administradas |
|--|--|
| Sarampión, rubeola, paperas (SRP) | 3,5 - 5,14 ^{5,6} |
| Influenza | 0,7 - 1,53 ^{6,7} |
| Difteria, tétanos, pertussis (DTP) | 1,3 ⁸ |
| Difteria, tétanos, pertussis acelular (dTpa) | 2,89 ⁶ |
| Hepatitis B | 1,1 ⁹ |
| Hepatitis A | 3,34 ⁶ |
| Virus papiloma humano | 1,7 ¹⁰ |
| Varicela | 6,93 ⁶ |
| Rabia | No señala ^{11*} |

*Sólo se han informado reacciones anafilácticas durante la vigilancia post comercialización de la vacuna contra la rabia, por lo que no se ha establecido una tasa para este evento.

COMPONENTES DE LAS VACUNAS Y ANAFILAXIA

A continuación, se describen algunas de las sustancias que pueden estar involucradas en las reacciones anafilácticas asociadas a la inmunización.

Proteínas del huevo

La alergia al huevo es una de las alergias alimentarias más comunes en los niños, afectando a un rango entre el 1 al 3% de la población infantil y al 0,2% de la población adulta¹². La cantidad de proteínas de huevo presentes en una vacuna depende del proceso de fabricación, y estas pueden diferenciarse en dos tipos, las vacunas preparadas a partir de fibroblastos de embrión de pollo, como la vacuna contra la rabia y SRP, cuyo producto final únicamente contiene trazas de proteínas

residuales relacionadas con el huevo, y las vacunas preparadas en huevos embrionados de pollo, tales como las vacunas influenza estacional y fiebre amarilla, que se cultivan en el líquido alantoideo embrionario del pollo, por lo que pueden contener mayores cantidades de ovoalbúmina. Diversos estudios han demostrado que la vacunación parece ser inocua en pacientes con alergia a proteínas del huevo cuando la cantidad de ovoalbúmina no excede 1,2 µg/ml (equivalente a 0,6 µg/dosis)¹³. No obstante, no es posible descartar el riesgo teórico de presentar una reacción de hipersensibilidad en personas con antecedentes de alergia a las proteínas del huevo, por lo tanto, se debe evaluar cuidadosamente la relación entre el beneficio y el riesgo potencial de la inmunización en estos pacientes.

Levaduras

Algunas vacunas recombinantes como la de hepatitis B y la vacuna contra el virus papiloma humano tetravalente, se fabrican en cultivos celulares de *Saccharomyces cerevisiae*, conocida como levadura de cerveza o de panadería, que se utiliza ampliamente en panadería y en otros productos obtenidos por fermentación (vino, sidra, cerveza). Por lo que, estas vacunas pueden contener cantidades residuales de proteínas de levadura¹³. Se han descrito casos de anafilaxia relacionados con una posible hipersensibilidad a la levadura contenida en la vacuna de la hepatitis B¹. No obstante, la alergia a la levadura y las reacciones adversas atribuidas a ella son extremadamente raras¹³.

Proteínas de la leche de vaca

La mayoría de los pacientes con alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV), pueden ser vacunados sin incidentes¹, no obstante, es necesario contraindicar la administración de las vacunas que puedan contener proteínas de la leche de vaca, **en caso de que los pacientes presenten antecedentes documentados de APLV mediada por IgE o reacción anafiláctica a la leche**¹⁴.

La leche de vaca contiene varias proteínas que pueden provocar una reacción alérgica en una persona que se encuentra sensibilizada, no obstante, los principales componentes alérgicos son la caseína y la alfa lactoalbúmina¹³. La caseína se utiliza como medio de cultivo o estabilizante en algunas vacunas que contienen combinación de bacterias de difteria y tétanos como la DTP o dTpa^{2,13,15}. La alfa lactoalbúmina también se utiliza en algunas vacunas como estabilizante de la formulación. El papel de esta proteína en la APLV es controversial y datos de prevalencia de diferentes estudios establecen una variación entre el 0 y 80% de los pacientes que reaccionan a ella. Esta heterogeneidad está probablemente relacionada al uso de la prueba cutánea, determinaciones específicas de IgE, inmunotransferencia u otro método para detectar la sensibilización alérgica¹⁶. Además, algunas vacunas pueden contener lactosa como excipiente, pero libre de proteínas lácteas, por lo que no representa riesgo para las personas con APLV^{3,17}.

Gelatina

La gelatina se utiliza en las vacunas de virus atenuados como SRP o la vacuna de la varicela, como estabilizante, para garantizar que permanezcan seguras y efectivas durante todo su almacenamiento¹⁸. La gelatina es una proteína hidrolizada parcialmente que proviene del tejido conectivo animal, principalmente del ganado bovino y porcino. Ambas gelatinas presentan una gran reactividad cruzada. Se encuentra presente en alimentos (postres), productos farmacéuticos y cosméticos. La alergia a la gelatina de la dieta de origen animal es muy infrecuente, sin embargo, se han descrito casos de reactividad cruzada entre alergia alimentaria a la gelatina y la gelatina farmacéutica utilizada en las vacunas. Se ha demostrado que la gelatina puede desencadenar tanto reacciones anafilácticas, como reacciones sistémicas no inmediatas de tipo cutáneo. En caso de que se disponga, los pacientes alérgicos a la gelatina podrían recibir una vacuna alternativa que no contenga este compuesto¹.

Neomicina

La neomicina, junto con otros antimicrobianos como otros aminoglucósidos (gentamicina, kanamicina), polimixina y clortetraciclina, se añaden a las vacunas para evitar la contaminación bacteriana durante el proceso de fabricación. La mayoría de estos antimicrobianos se eliminan durante el proceso de purificación, sin embargo, pueden existir trazas en algunas vacunas^{1,13}. La neomicina puede producir reacciones alérgicas sistémicas, incluida anafilaxia, que contraindican la administración de vacunas que la contengan, además de producir reacciones locales, tipo dermatitis de contacto, que no contraindican la vacunación. Con el resto de los antibióticos no se han notificado reacciones desencadenadas por la inmunización¹³.

Propiolactona

La propiolactona es un inactivador viral que se utiliza en la fabricación de algunas vacunas contra la rabia y la influenza, y se le atribuye el riesgo de producir anafilaxia^{13,19}.

Látex

El látex natural, presente en los tapones de goma y el émbolo de las jeringas precargadas de algunas vacunas, no deben ser utilizadas en pacientes con anafilaxia a este compuesto. Los pacientes con alergia confirmada al látex deben ser vacunados con precaución, en un ambiente libre de este, evitando el uso de guantes, jeringuillas y otros materiales sanitarios que lo contengan. Deben administrarse vacunas sin tapones de látex y, en caso de no estar disponibles, se debe tener la precaución de no atravesar el tapón con la aguja para obtener la dosis vacunal. Actualmente, el látex natural ha sido reemplazado por látex sintético (goma de butilo, goma de clorobutilo, goma de estireno, halobutilo), en la mayoría de los productos utilizados en la inmunización¹³.

Los pacientes que presentan alergia de contacto al látex no mediada por IgE, pueden vacunarse en forma segura¹³.

SOSPECHAS DE ANAFILAXIA RECIBIDAS EN EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

Durante los años 2017-2018, se observó un incremento en la tasa de reportes de sospechas de anafilaxia asociadas a la vacuna SRP, notificadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia (11,9/1.000.000), en el grupo etario de 0 a 7 años, lo cual representó un aumento de 11 veces la tasa nacional descrita hasta ese momento (1/1.000.000, para el periodo 2013-julio 2017); por lo tanto, para analizar los factores que pudieran haber estado involucrados en este aumento de casos, se realizó una revisión de las sospechas de anafilaxia asociadas a todas las vacunas del Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) recibidas en el CNFV, durante un periodo de 7 años (2012-2018)²⁰.

Durante el periodo 2012- 2018, se reportaron un total de 15 casos de sospecha de anafilaxia, los cuales fueron analizados por el equipo de Expertos en Farmacovigilancia de Vacunas del Instituto de Salud Pública, determinando que 2 de ellos no cumplieron con la definición de caso de Brighton Collaboration, es decir, que no se trataba de una anafilaxia.^{20,21}

De los 13 reportes que cumplieron con la definición de caso de anafilaxia, 3 se presentaron con la administración de la vacuna SRP como única vacuna sospechosa (una en la primera dosis y dos con la segunda dosis), 7 con la administración conjunta de la segunda dosis de la vacuna SRP, junto a la primera dosis de vacuna dTpa, y los 3 casos restantes se presentaron con la administración conjunta de la primera dosis de vacuna SRP con otras vacunas (pentavalente, influenza estacional, polio oral, meningocócica conjugada, neumocócica conjugada y hepatitis A). Todos los casos se presentaron en pacientes pediátricos, entre 1 y 7 años de edad, fueron notificados desde centros de salud diferentes, se presentaron dentro de la ventana de riesgo descrita para este evento y 11 tenían antecedentes de alergia a la proteína de la leche de vaca^{20,22}. Los reportes fueron evaluados de acuerdo al algoritmo propuesto por el grupo de seguridad de vacunas de la OMS²³, de la siguiente

manera: 11 fueron evaluados como Consistentes con la inmunización, vale decir, que es plausible que la anafilaxia haya sido producida por las vacunas administradas, de los cuales 3 casos se presentaron con la administración única de la vacuna SRP y en los 8 casos restantes se administraron otras vacunas de manera concomitante (dTpa, pentavalente, polio oral, neumocócica, meningocócica y hepatitis A), por lo que, en estos casos, no fue posible establecer categóricamente cuál era la vacuna que produjo la anafilaxia. Un caso fue evaluado como Indeterminado, ya que el paciente tenía antecedentes de alergia alimentaria y el evento se produjo post almuerzo (4 horas después de la administración de las vacunas), por lo que no se pudo descartar que la reacción se haya producido por la exposición a algún otro alérgeno, el caso restante fue evaluado como Inclasificable, ya que no fue posible obtener información del episodio notificado por el inmunólogo tratante, con el equipo clínico que administró la vacuna, ya que no hay registros (exámenes, atención de urgencia, etc.) de la ocurrencia del evento^{20,22}.

Si bien la tasa de reporte de anafilaxia asociada a la vacuna SRP para el año 2017-2018 fue superior a la reportada con anterioridad a nivel nacional y superior a la referida en literatura internacional, la tasa de reporte para el periodo de estudio 2012-2018, fue de 3,05/1.000.000, que no supera la tasa reportada por literatura²⁰.

En la revisión se constató que no hubo cambio de proveedor de la vacuna SRP durante el periodo de estudio, además, se revisaron los controles de serie de las vacunas sospechosas, constatándose que todos los lotes cumplieron con las especificaciones requeridas para su liberación, además se verificó que no se presentaron problemas relacionados con la cadena de frío. También, se confirmó la inexistencia de denuncias a la calidad relacionadas a las vacunas SRP registradas en el país²⁰.

La revisión concluyó que, con los datos existentes, no es posible atribuir las reacciones anafiláticas presentadas sólo a la vacuna SRP, ya que, en la ma-

yoría de los casos, se administró en concomitancia con otras vacunas, siendo la vacuna dTpa la vacuna concomitante que se utilizó con mayor frecuencia; por lo tanto²², si consideramos que tanto la vacuna SRP como la vacuna dTpa contienen componentes que pudieran gatillar reacciones de hipersensibilidad en pacientes con antecedentes de APLV (alfa lactoalbúmina en el caso de la vacuna SRP y peptona de caseína en el caso de vacuna dTpa)^{15,24}, no es posible discriminar cuál vacuna es la responsable de producir la anafilaxia.

Posterior a la realización de esta revisión, se actualizaron los folletos de información al profesional y al paciente de la vacuna SRP, introduciendo la contraindicación de utilizar esta vacuna en pacientes con antecedentes de APLV mediada por IgE²⁴, y adicionalmente el Programa Nacional de Inmunizaciones gestionó la adquisición de una vacuna SRP que no contiene alfa lactoalbúmina en su formulación, para ser utilizada en los pacientes que lo ameriten.

La vacunación es la herramienta más importante de salud pública para el control de enfermedades inmunoprevenibles, por lo que debe priorizarse y, solo bajo circunstancias muy particulares, como el caso de presentar una anafilaxia, se considerará su contraindicación¹³. La anafilaxia es un evento adverso que puede ocurrir muy raramente asociado a la inmunización, no obstante, es necesario considerar la posibilidad de su ocurrencia en todo acto vacunal¹. Por lo tanto, es importante reforzar en los equipos clínicos el reconocimiento de los pacientes que tienen el riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad, minimizando su aparición y reportando en caso de presentarse la sospecha de su ocurrencia, lo que contribuye a fortalecer el sistema de vigilancia de eventos adversos asociados a vacunación o inmunización y aumenta la confianza de las personas en la seguridad de las vacunas utilizadas en el país.

REFERENCIAS:

1. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummel DS, Edwards KM, et al. International Consensus (ICON): Allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2016;9(1):1–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40413-016-0120-5>.
2. Dasanayake WMDK, De Silva NR. Evidence update on vaccine allergy. *J Postgrad Inst Med*. 2019;6(1):93.
3. 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 Pediatría*. 2015;83(1):63.e1–63.e10.
4. Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al. Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2007;25(31):5675–84.
5. World Health Organization. Information Sheet. Observed rate of vaccine reactions measles, mumps and rubella vaccines. Actualizado: mayo de 2014. [Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/MMR_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1]. (Consultada: 5/05/2020).
6. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein N.P, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):868–78.
7. World Health Organization. Information Sheet. Observed rate of vaccine reactions Influenza vaccines. [Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Influenza_Vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1]. (Consultada: 5/05/2020).
8. World Health Organization. Information Sheet. Observed rate of vaccine reactions Diphtheria, pertussis, tetanus vaccines. [Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/DTP_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1]. (Consultada: 5/05/2020).
9. World Health Organization. Information Sheet. Observed rate of vaccine reactions Hepatitis B vaccine. [Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Hep_B_Vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1]. (Consultada: 5/05/2020).

10. World Health Organization. Information Sheet. Observed rate of vaccine reactions Human papilloma virus vaccine. [Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/HPV_vaccine_rates_information_sheet_1217.pdf?ua=1]. (Consultada: 5/05/2020).
11. Rabies vaccines. En: DRUGDEX System Truven Health Analytics; 2020. [Disponible en: www.micromedexsolutions.com]. (Consultada 01/06/2020).
12. Centers for Disease Control and Prevention. Flu Vaccine and People with Egg Allergies [Internet]. 2019. [Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/prevent/egg-allergies.htm#>]. (Consultada: 09/05/2020).
13. Comité Nacional de Infectología; Comité Nacional de Alergia. Recomendaciones para la vacunación segura en niños con riesgo de padecer reacciones alérgicas a componentes vacunales. Arch Argent Pediatr. 2018;116(2):34-47.
14. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta N° 2532. Aprobada 01/07/2019.
15. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: B-2597/16. (Consultada: 01/06/2020).
16. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. Pediatr Allergy Immunol. 2010, 21 Suppl 21:1-125.
17. Subsecretaría de Salud. Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica Alergia a la Proteína de la Leche de Vaca. [Disponible en: <http://www.repositoriodigital.minsal.cl/bitstream/handle/2015/768/3850%20%281%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>]. (Consultada: 03/06/2020).
18. Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas. Vacunas y Gelatina Porcina. 2019. [Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/gelatina-y-vacunas>]. (Consultada: 12/05/2020).
19. Institute for Vaccine Safety. Potential Allergens in Vaccines per 0,5 ml dose. [Disponible en: <http://www.vaccinesafety.edu/components-Allergens.htm>]. (Consultada: 03/06/2020).
20. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Base de datos Nacional de Farmacovigilancia RAM-ESAVI y RED-RAM. (Consultada 03/03/2019).
21. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Eventos Supuestamente Atribuibles a Vacunación o Inmunización. Referencia N° 1808-01646, 1808-01647 e información de seguimiento de los casos.
22. Instituto de Salud Pública de Chile. Notificación de Sospecha de Eventos Supuestamente Atribuibles a Vacunación o Inmunización. Referencia N° 1512-06436, 1601-00306, 1709-01818, 1709-01907, 1710-02075, 1712-02445, 1802-00362, 1804-00943, 1808-01645, 1808-01651, 1809-01742, 1809-01748, 1812-02164 e información de seguimiento de los casos.
23. Tozzia A, Asturias E, Balakrishnan M, Halsey N, Lawe B, Zuber P. Assessment of causality of individual adverse events following immunization (AEFI): A WHO tool for global use. Vaccine. 2013; 31(44): 5005-46.
24. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: B-2689/18. (Consultada: 01/06/2020).