



RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE ALERGIA E INMUNOLOGIA EN RELACION A LA VACUNACION COVID-19 Y RIESGOS ALERGICOS

Justificación de las recomendaciones para el manejo de las eventuales reacciones alérgicas a las vacunas COVID-19

El temor a la ocurrencia de una reacción alérgica severa a las vacunas COVID-19 por parte de la población, especialmente en los individuos con un trastorno alérgico preexistente, podría determinar la renuencia de estos individuos a recibir la vacunación con consecuencias altamente indeseables tanto a nivel personal como también poblacional. Dado que la prevalencia de las afecciones alérgicas en la población general es muy alta (aproximadamente el 30% de las personas presenta alguna forma de alergia), la renuencia a la vacunación en números altos de individuos puede comprometer el desarrollo de la deseada inmunidad de rebaño y, por tanto, profundizar las consecuencias negativas de la pandemia. Por esos motivos, consideramos que es relevante brindar la información adecuada en relación a ese tema a nuestra población.

Antecedentes : Reacciones anafilácticas a las vacunas COVID 19

El enorme impacto global de la pandemia de COVID-19 ha conducido a un desarrollo acelerado de vacunas frente a dicha enfermedad, el que continúa al momento actual. Los primeros programas de vacunación poblacional masiva comenzaron en los inicios de Diciembre 2020 y al 15 de Febrero del 2021 se han administrado 175.3 millones de dosis. Hasta el momento han sido administradas 7 vacunas diferentes, desarrolladas en base a 3 plataformas. El desarrollo de vacunas en una situación de pandemia ha determinado que las etapas preclínicas y clínicas del proceso se hayan acelerado y desplegado en paralelo. La vacunación masiva y acelerada ha planteado el problema de la seguridad en distintos grupos poblacionales, como por ejemplo los individuos portadores de enfermedades alérgicas.

Es un hecho conocido que las todas vacunas son capaces de causar efectos adversos, sin embargo, la gran mayoría de dichos efectos son secundarios a la respuesta inmune de protección inducida por la vacuna y no son debidos a un fenómeno alérgico ¹



En el caso de las vacunas COVID-19, los eventos que generaron inquietud acerca de eventuales reacciones alérgicas se produjeron inmediatamente después de iniciada la campaña de vacunación en Reino Unido y Estados Unidos, presentándose reacciones adversas severas de tipo anafiláctico.²

La anafilaxia es la reacción de hipersensibilidad más severa y puede ser desencadenada por distintos agentes y mecanismos. La anafilaxia inducida por la vacunación es altamente infrecuente, aproximadamente de un caso por millón de dosis administradas para la mayoría de las vacunas.³⁻⁷

Al segundo día de iniciada la vacunación en Reino Unido con la vacuna de plataforma mRNA Pfizer/BioNT se produjeron dos casos de anafilaxia en trabajadores de la salud, los que se manifestaron en los primeros 15 minutos de la vacunación y requirieron el uso de epinefrina. Estos individuos tenían antecedentes alérgicos severos: en un caso se trataba de una alergia frente a alimentos y en el otro caso de una alergia a fármacos. Si bien ambos casos se solucionaron rápidamente y sin secuelas, el Reino Unido emitió una advertencia por parte de la Agencia Gubernamental reguladora de Fármacos y Productos de Salud (MHRA) estableciendo que *“cualquier persona con una historia de anafilaxia frente a una vacuna, un fármaco o un alimento, no debería recibir la vacuna Pfizer/BioNT”*⁸

La MHRA revisó esa posición y retiró la advertencia 3 semanas después, el 30 de Diciembre, luego de que se analizaron los datos correspondientes a la administración de más de un millón de vacunas en Reino Unido y en Estados Unidos sin reiterarse los eventos adversos de los primeros momentos.⁹ Sin embargo, en función de las primeras comunicaciones, los titulares de la prensa internacional, como el New York Times, la CNN y la BBC mantuvieron las advertencias de los posibles riesgos de la vacunación en las personas alérgicas¹⁰⁻¹², generando la consecuente alarma en la población.

Entre el 14 y el 23 de Diciembre de 2020, luego de que fueran administradas 1,893 millones de primeras dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19, fueron comunicados 21 casos de anafilaxia al Sistema de Reporte de Reacciones Adversas a Vacunas (VAERS) de Estados Unidos, lo que representa un número de 11.1 casos por millón de dosis aplicadas. Las reacciones anafilácticas reportadas con la segunda dosis se reportaron con una frecuencia de 4.5 casos por millón de dosis para la vacuna Pfizer-BioNTech y de 2.5 casos por millón de dosis para la vacuna Moderna¹³ En Alemania, el Instituto Paul Ehrlich recibió 17 reportes de reacciones anafilácticas hasta el 10 de Enero de 2021.¹⁴



En el 71% de los casos, las reacciones adversas por una posible alergia o intolerancia se produjeron en los primeros 15 min. luego de la vacunación. Todos los individuos que presentaron esos efectos adversos tuvieron un desenlace favorable, sin presentar secuelas

Agentes causales potencialmente involucrados en las reacciones alérgicas y anafilácticas

Los casos descritos de alergia y a anafilaxia a las vacunas COVID-19, han sido debidos en su enorme mayoría a la administración de vacunas basadas en mRNA. No se han reportado hasta el momento reacciones anafilácticas a la vacuna Coronavac de Sinovac-Butantan y no se tiene aún información completa de la vacuna Sputnik 5 de Gamaleya. Las vacunas basadas en mRNA constituyen formulaciones nuevas, que no han sido utilizadas previamente en forma masiva, por lo que resulta mandatorio estar atento a la posibilidad de reacciones adversas frente a desencadenantes potenciales.

El agente desencadenante de la reacción anafiláctica en estas vacunas, no se ha determinado en forma definitiva, y, aunque la propia molécula de RNA pudiera resultar inmunogénica en sí misma, se considera actualmente que el agente causal estaría representado por uno de los componentes del vehículo.

En las dos vacunas basadas en una plataforma de mRNA disponibles al día de hoy, (Pfizer/BioNTech BNT162B2 y Moderna mRNA-1273), el mRNA se une a un carrier constituido por nanopartículas lipídicas que lo transportan y liberan en el citoplasma celular en donde sufrirá modificaciones traslacionales y postraslacionales. A la matriz liposomal nanoparticulada se adiciona Polietilenglicol (PEG) (Tabla 1), agente también conocido como macrogol, que tiene un peso molecular de 2000 (PEG2000).

Tabla 1. Componentes de las vacunas COVID-19

Astra Zeneca AZD1222	BioNTech BNT162b2	Moderna mRNA-1273
<ul style="list-style-type: none">- L-Histidine- L-Histidine hydrochloride monohydrate- Magnesium chloride hexahydrate- Polysorbate 80- Ethanol- Sucrose- Sodium chloride- Disodium edetate dihydrate- Water for injections	<ul style="list-style-type: none">- ((4-hydroxybutyl)azanediyl) bis (hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate) (ALC-0315)- 2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)- 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC)- Cholesterol- Potassium chloride- Potassium dihydrogen phosphate- Sodium chloride- Disodium phosphate dihydrate- Sucrose- Water for injections	<ul style="list-style-type: none">- SM-102, 1,2-dimyristoylrac-glycero-3-methoxypolyethylene glycol-2000 [PEG2000-DMG]- Cholesterol- 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC)- Tromethamine (-HCl)- Acetic acid- Sodium acetate- Sucrose



El PEG2000 cumple múltiples funciones en la formulación: actúa como estabilizador, previniendo la degradación prematura de las nanopartículas por el sistema mononuclear fagocítico; como solubilizante durante la penetración de dichas nanopartículas y como adyuvante, en función de su potencial inmunogénico. ¹⁵⁻¹⁷

Los PEGs, producidos por polimerización del óxido de etileno, son agentes ampliamente utilizados como vehículos en múltiples fármacos (corticoides, antibióticos, laxantes, recubrimiento de píldoras y tabletas, líquidos para inyección, lubricantes, ungüentos, supositorios, geles de ultrasonido, cementos óseos, etc.). alimentos y cosméticos. Se considera que la hipersensibilidad a los PEGs es muy infrecuente, especialmente si se toma en cuenta lo generalizado de su uso. Sin embargo, varias manifestaciones alérgicas retardadas e inmediatas al PEG han sido descritas, como dermatitis alérgica de contacto, urticaria de contacto y anafilaxia. ¹⁸⁻²⁷

Los PEGs además, son capaces de producir reacciones cruzadas con el Polisorbato 80, (monooleato de sorbitan polioxietilénico, CAS 9005-65-6, Tween 80 / E-433), agente de peso molecular de 1,310 Dalton que es utilizado en la formulación de múltiples fármacos, incluyendo varias vacunas (DTaP y sus análogos, HepB, HPV, antineumocócica, influenza, zoster, etc.) y como agente emulsionante en alimentos (E433). Al menos el 70% de los agentes biológicos inyectables y los anticuerpos monoclonales contienen polisorbatos, usualmente el polisorbato 80. El polisorbato ha sido identificado como agente responsable de reacciones anafilácticas luego de la administración de agentes biológicos. ²⁸⁻³⁰

Diferentes factores han sido identificados como contribuyentes en el desarrollo de anafilaxis o la severidad de sus manifestaciones, entre los que se destacan la presencia de mastocitosis y trastornos relacionados, la edad avanzada, trastornos cardiovasculares y respiratorios preexistentes, incluyendo la presencia de asma severo. Asimismo, algunas medicaciones, como los beta bloqueantes y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) pueden inducir una resistencia al tratamiento instituido para un eventual cuadro anafiláctico. La consideración de estos factores en el momento de la vacunación es imprescindible a efectos de instituir adecuadas medidas preventivas. ³¹⁻³⁹



Propuesta de protocolo de seguridad para la vacunación COVID-19: Identificación de factores de riesgo individual, precauciones y contraindicaciones a la vacunación

A los efectos de instituir medidas preventivas adecuadas, deben ser considerados distintos factores o categorías de riesgo relevantes:

1. Pacientes con reacciones previas severas documentadas frente a vacunas.
2. Pacientes que han presentado episodios previos de anafilaxia, especialmente cuando son múltiples y cuando la causa no es bien conocida
3. Pacientes con mastocitosis, especialmente de tipo sistémico, con episodios anafilácticos previos.
4. Pacientes de edad avanzada, especialmente si tienen factores de riesgo adicionales. (la anafilaxia en pacientes añosos tiende a presentar un curso más severo y un peor pronóstico)
5. Pacientes con trastornos respiratorios previos, especialmente asma severa no controlada
6. Pacientes con trastornos cardiovasculares previos como cardiopatías o hipertensión arterial severas

Estos pacientes deberían ser evaluados en todos los casos en forma previa a la vacunación por médico general o especialista de acuerdo a la situación clínica, a los efectos de evaluar y controlar su condición. Deberían recibir su vacunación en un ambiente hospitalario y no en un vacunatorio periférico, con todas las medidas de reanimación disponibles y personal capacitado en el diagnóstico y tratamiento de la anafilaxia. Debería además respetarse una espera de 30 minutos luego de la vacunación.⁴⁰⁻⁴²

Con respecto a los pacientes con antecedentes alérgicos no anafilácticos a agentes inhalantes (ácaros, pólenes, pelos de animales u hongos) alimentos, fármacos o venenos de insectos, no constituyen en líneas generales, factores de riesgo mayores y no contraindican la administración de vacunas para COVID-19, así como tampoco contraindican la administración de cualquier otra vacuna.

Sin embargo, en presencia de reacciones severas, y muy especialmente si existen antecedentes anafilácticos, los pacientes deberían ser evaluados previamente por especialista Alergólogo.

Los pacientes con condiciones alérgicas moderadas/severas deberían recibir su vacunación en un ambiente hospitalario, con todas las medidas de reanimación disponibles y personal capacitado en el



diagnóstico y tratamiento de la anafilaxis. Debería además respetarse una espera de 30 minutos luego de la vacunación.^{31,32,40-42}

Contraindicaciones de la vacunación COVID-19

1. Aquellas personas que hayan presentado una reacción alérgica inmediata o anafilaxia a la primera dosis de una vacuna COVID-19 no deberían recibir la segunda dosis de esa vacuna u otra con similares componentes. Estos pacientes deberían ser estudiados por especialistas, incluyendo un Alergólogo a los efectos de determinar la conducta definitiva a seguir en cada caso individual.
2. Aquellas personas que presenten una alergia de naturaleza inmediata al polietilenglicol o polisorbato no deberían recibir la vacuna COVID-19 de plataforma mRNA (Pfizer/BioNTech o Moderna)

En todos los pacientes en que se considere que pueda presentarse un riesgo alérgico o una posible contraindicación deberían ser controlados por especialista Alergólogo a efectos de su evaluación diagnóstica especializada, que comprenderá de acuerdo al caso:

- a. valoración e investigación de las reacciones alérgicas severas y anafilácticas previas de causa determinada o no determinada a través de una historia clínica alergológica completa y detallada y de los test diagnósticos que correspondan
- b. valoración de condiciones subyacentes que puedan predisponer al desarrollo de reacciones anafilácticas (por ej. síndromes de activación mastocitaria)
- c. estudio diagnóstico y valoración de una posible reacción adversa previa a PEG y/o polisorbatos
- d. recomendación informada de vacunas de diferente plataforma si corresponde.⁴²



RECOMENDACIONES GENERALES DE PREVENCIÓN Y MANEJO DE EVENTUALES REACCIONES ALÉRGICAS A LA VACUNACIÓN

1) Se recomienda la realización de un screening por parte del personal de la salud de los factores de riesgo y de las posibles contraindicaciones que pudieran presentarse en forma previa a la vacunación ⁴³⁻⁴⁷

2) En aquellos pacientes con antecedentes alérgicos moderados a severos, especialmente episodios de anafilaxia que no hayan sido adecuadamente estudiados y controlados, en pacientes con condiciones predisponentes o favorecedoras de desarrollo de anafilaxia y en pacientes en que exista una duda razonable de la posible existencia de una alergia a la vacuna COVID-19 o alguno de sus componentes, se recomienda la derivación al especialista Alergólogo.

3) Los centros de vacunación deberían disponer de acceso rápido a personal capacitado en el reconocimiento y el manejo de cuadros alérgicos severos y/o anafilácticos, así como del equipamiento necesario y la medicación indispensable en el tratamiento primario de este tipo de reacciones, incluyendo: corticoides de uso parenteral, antihistamínicos H1 de uso parenteral, sueros, soluciones coloidales y especialmente epinefrina (adrenalina), que constituye la primera indicación en el manejo de la anafilaxia en administración i/m a nivel del vasto externo en una dosis de 0.3 a 0.5 ml de una solución 1:1000 o mediante auto-inyector precargado en caso de estar disponible. Debe contarse además, en caso de ser necesario, con la posibilidad de un rápido traslado a una unidad adecuada para el manejo y seguimiento de cuadros de anafilaxia y realizar un seguimiento del paciente de al menos 24 hs. ⁴⁸⁻⁵⁰

Consideraciones finales

Cuando el profesional de la salud asesora a un paciente que presenta dudas y desconfianza frente a la administración de vacunas, debe estar preparado para proveer toda la información necesaria, y debe adoptar una actitud de escucha atenta y consejo, nunca de censura o coerción. De forma similar, si un paciente declina la vacunación, deben mantenerse abiertos todos los canales de comunicación entre la institución sanitaria y el paciente, así como asegurarle al paciente que podrá retornar para recibir la vacuna en caso de cambiar de opinión.



SOCIEDAD URUGUAYA DE ALERGIA E INMUNOLOGIA

Es muy importante transmitirle a nuestra población que los riesgos alérgicos severos a la vacunación en general, incluyendo la vacunación COVID-19 son altamente infrecuentes y los efectos benéficos de la vacunación, tanto a nivel individual como poblacional superan ampliamente los riesgos de una reacción adversa, aún en aquellos pacientes portadores de afecciones alérgicas previas



RESUMEN DE VALORACION Y PROCEDIMIENTO

Como corolario de las presentes recomendaciones, adjuntamos un resumen de Valoración y Procedimiento adaptado de las pautas de la Organización Mundial de Alergia (WAO)

	VACUNACION HABITUAL	VACUNACION CON PRECAUCIONES ESPECIALES	CONTRAINDICACION A LA VACUNACION
Características del paciente	Historia previa de reacciones alérgicas no severas a factores identificados : alimentos, venenos, inhalantes o fármacos de grupos definidos Historia familiar de alergia Reacción previa local y no severa a vacunas habituales Hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos Inmunoterapia con alergenos Pacientes con asma estable	Historia de reacciones inmediatas moderadas a severas (incluyendo anafilaxia) con desencadenantes identificados Historia de anafilaxia a una vacuna Historia de anafilaxia a un agente biológico Historia de anafilaxia idiopática Condiciones patológicas previas como mastocitosis o asma mal controlado	Reacción alérgica previa a la vacuna COVID-19 administrada Reacción alérgica previa a un componente de la vacuna, como por ejemplo el PEG
Acciones	Proceder con la vacunación de acuerdo a las pautas habituales determinadas por el MSP Es conveniente realizar una observación durante 15-20 min luego de la vacunación	Considerar la consulta con un especialista en Alergología Vacunación en un centro hospitalario con observación de por lo menos 30 minutos post-vacunación	No vacunar con la vacuna en cuestión Considerar la consulta con especialista en Alergología Considerar la administración de una vacuna COVID-19 de otra plataforma

Por Sociedad Uruguaya de Alergia e Inmunología:

Dra. Selva Iris Alé
Presidente de la Sociedad Uruguaya de Alergia e Inmunología



Referencias

1. Turner et al. On behalf of the WAO Anaphylaxis Committee COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee World Allergy Organization Journal (2021) 14:100517 <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100517>
2. European Medical Agency. EMA/660602/2020; EMEA/H/C/005735; 21.12.2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-first-covid-19-vaccine-authorisation-eu>
3. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(3):868–878.
4. Su JR, Moro PL, Ng CS, Lewis PW, Said MA, Cano MV. Anaphylaxis after vaccination reported to the vaccine adverse event reporting system, 1990-2016. J Allergy Clin Immunol. 2019 Apr;143(4):1465–1473.
5. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. World Allergy Organ J. 2016 Sep 16;9(1):32.
6. Nilsson L, Brockow K, Alm J, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. Pediatr Allergy Immunol. 2017 Nov;28(7):628–640.
7. Erlewyn-Lajeunesse M, Hunt LP, Heath PT, Finn A. Anaphylaxis as an adverse event following immunisation in the UK and Ireland. Arch Dis Child. 2012;97(6):487–490.
8. Raine J. Confirmation of guidance to vaccination centres on managing allergic reactions following COVID-19 vaccination with the Pfizer/BioNTech vaccine. MHRA press release, 9 Dec 2020. <https://www.gov.uk/government/news/confirmation-of-guidance-to-vaccination-centres-on-managing-allergic-reactions-following-covid-19-vaccination-with-the-pfizer-biontech-vaccine>
9. BSACI. Update on MHRA decision re: Pfizer covid-19 vaccination 30.12.20. 2020. <https://www.bsaci.org/update-on-mhra-decision-re-pfizer-covid-19-vaccination/>.
10. Reynolds E, Braithwaite S, Cassidy A. Allergy warning for Pfizer/BioNTech vaccine after UK health workers with allergy history suffer reaction. CNN 2020 Dec 10. <https://edition.cnn.com/2020/12/09/health/covid-vaccine-allergies-health-workers-uk-intl-gbr/index.html>
11. Grady D. Pfizer 's covid vaccine and allergies: how concerned should you be? New York Times 2020 Dec 11. <https://www.nytimes.com/2020/12/11/health/Covid-Pfizer-vaccine-allergies.html>



12. Triggles N, Schraer R. Covid-19 vaccine: allergy warning over new jab. BBC News 2020 Dec 10. <https://www.bbc.co.uk/news/health-55244122>
13. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) CDC. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020. January 15, 2021 / 70(2);46–51
14. <https://www.pei.de/DE/newsroom/positionen/covid-19-impfstoffe/stellungnahme-allergiker.html>.
15. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm>
16. Kleine-Tebbe J, Klimek L, Hamelmann E, Pfaar O, Taube C, Wagenmann M, Werfel T, Worm M. Severe allergic reactions to the COVID-19 vaccine – statement and practical consequences. *Allergol Select.* 2021; 5: 26-28.
17. Inglut CT, Sorrin AJ, Kuruppu T, Vig S, Cicalo J, Ahmad H, Huang HC. Immunological and toxicological considerations for the design of liposomes. *Nanomaterials (Basel).* 2020; 10: 190
18. Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene glycol-induced systemic allergic reactions (anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 1: S2213- 2198(20)31007-2
19. Zhou ZH, Stone CA Jr, Jakubovic B, Phillips EJ, Sussman G, Park J, Hoang U, Kirshner SL, Levin R, Kozlowski S. Anti-PEG IgE in anaphylaxis associated with polyethylene glycol. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 17: S2213-2198(20)31231-9.
20. Bruusgaard-Mouritsen MA, Johansen JD, Garvey LH. Clinical manifestations and impact on daily life of allergy to polyethylene glycol (PEG) in ten patients. *Clin Exp Allergy.* 2021; cea.13822.
21. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy.* 2016; 46: 907-922.
22. Kozma GT, Shimizu T, Ishida T, Szebeni J. Anti-PEG antibodies: Properties, formation, testing and role in adverse immune reactions to PEGylated nano-biopharmaceuticals. *Adv Drug Deliv Rev.* 2020; 154-155: 163-175
23. Bruusgaard-Mouritsen M, Johansen J, Garvey L. Allergy to polyethylene glycol has significant impact on daily life. Author. July 06, 2020. <https://doi.org/10.22541/au.159402782.23497540>.



24. Jover Cerdá V, Rodríguez Pacheco R, Doménech Witek J, Marco de la Calle FM, de la Sen Fernández ML Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols in unrelated products: when standardization in the nomenclature of the components of drugs, cosmetics, and food becomes necessary.. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019 Feb 19;15:9.
25. Wylon K, Dölle S, Worm M. Polyethylene glycol as a cause of anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016 Dec 13;12:67.
26. Cosby A, Stone, Jr., Yiwei Liu, Mary V. Relling, Matthew S. Krantz, Amanda L. Pratt, Andrew Abreo, Jonathan A. Hemler, Mand Elizabeth J. Phillips. Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates: More Common Than We Have Recognized Case Reports *J Allergy Clin Immunol Pract.* May-Jun 2019;7(5):1533-1540.e8.
27. Cosby A Stone Jr 1, Yiwei Liu 2, Mary V Relling 2, Matthew S Krantz 3, Amanda L Pratt 4, Andrew Abreo 4, Jonathan A Hemler 5, Elizabeth J Phillips 6 Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene Glycol-Induced Systemic Allergic Reactions (Anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Feb;9(2):670-675.
28. Stone CA Jr, Liu Y, Relling MV, Krantz MS, Pratt AL, Abreo A, Hemler JA, Phillips EJ. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: more common than we have recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7: 1533-1540.e8.
29. Kato M, Oiso N, Uchida S, Yanagihara S, Sano H, Tohda Y, Kawada A. Biologic-induced urticaria due to polysorbate 20. *J Dermatol.* 2019; 46: e230-e232.
30. Perino E, Freymond N, Devouassoux G, Nicolas JF, Berard F. Xolair-induced recurrent anaphylaxis through sensitization to the excipient polysorbate. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120: 664-666.
31. Worm M, Bauer A, Wedi B, Treudler R, Pfuetzner W, Brockow K, Buhl T, Zuberbier T, Fluhr J, Wurpts G, Klimek L, Jacob T, Merk HF, Mülleneisen N, Roeseler S, Dickel H, Raap U, Kleine-Tebbe J. Practical recommendations for the allergological risk assessment of the COVID-19 vaccination - a harmonized statement of allergy centers in Germany. *Allergol Select.* 2021 Jan 26;5:72-76.
- 32 Banerji A, Wickner PG, Saff R, Khan DA, Phillips E, Blumenthal KG. mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and approach. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020.



33. Frederico S, Regateiro FS, Marques ML, Rebelo Gomes E. Drug-Induced Anaphylaxis: An Update on Epidemiology and Risk Factors *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181:481–487
34. Worm M, Francuzik W, Renaudin J-M, Bilo MB, Cardona V, Scherer Hofmeier K, Köhli A, Bauer A, Christoff G, Cichočka-Jarosz E, Hawranek T, Hourihane JO, Lange L, Mahler V, Muraro A, Papadopoulos NG, Pföhler C, Poziomkowska-Gęsicka I, Ruëff F, Spindler T, Treudler R, Fernandez-Rivas M, Dölle S. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry *Allergy*. 2018 Jun;73(6):1322-1330.
35. Zanoni, G.; Zanotti, R.; Schena, D.; Sabbadini, C.; Opri, R.; Bonadonna, P. Vaccination management in children and adults with mastocytosis. *Clin. Exp. Allergy* 2017, 47, 593–596
36. T Gülen 1, H Hägglund, B Dahlén, G Nilsson. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis - a single-centre experience *Clin Exp Allergy*. 2014 Jan;44(1):121-9.
37. Tanno, L.K.; Gonzalez-Estrada, A.; Olivieri, B.; Caminati, M. Asthma and anaphylaxis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2019, 19, 447–455
38. Aurich S, Dölle-Bierke S, Francuzik W, Bilo MB, Christoff G, Fernandez-Rivas M, Hawranek T, Pföhler C, Poziomkowska-Gęsicka I, Renaudin J-M, Eva Ooppel E, Scherer K, Treudler R, Worm M. Anaphylaxis in Elderly Patients-Data From the European Anaphylaxis Registry. *Front Immunol*. 2019 Apr 24;10:750.
39. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Sanchez Borges M, Senna G, Sheikh A, Tanno LK, Thong BY, Turner PJ, Worm M World allergy organization anaphylaxis guidance 2020.. *World Allergy Organ J*. 2020 Oct 30;13(10):100472.
40. Nilsson L, Brockow K, Alm J, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2017;28(7):628-640.7.
41. Public Health England. COVID-19: the green book (chapter 14) a. Available at assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/948757/Greenbook_chapter_14a_v4.pdf; 2021.
42. Klimek L, Jutel M, Akdis C, et al. ARIA-EAACI statement on severe allergic reactions to COVID-19 vaccines -- an EAACI-ARIA Position Paper. *Allergy*. 2020



43. An Update on COVID-19 for the Practicing Allergist/Immunologist. American Academy of Allergy Asthma and Immunology. Available online: https://education.aaaai.org/resources-for-a-i-clinicians/Update-for-AI_COVID-19
44. American College of Allergy, Asthma, and Immunology Releases Guidance on Risk of Allergic Reactions to the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. Available online: <https://acaai.org/news/american-college-allergy-asthma-and-immunology-releasesguidance-risk-allergic-reactions-pfizer>
45. Glover RE, Urquhart R, Lukawska J, Blumenthal KG. Vaccinating against covid-19 in people who report allergies *BMJ* 2021; 372
46. Murphy KR, Patel NC, Ein D, Hudelson M, Kodoth S, MD, Marshall, Jr.GD, Parikh P, Blaiss MS. Insights from American College of Allergy, Asthma, and Immunology COVID-19 Vaccine Task Force: Allergic Reactions to mRNA SARS-CoV-2 Vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol* xxx (2021) 1e2 *In Press*
47. Vaccinating against covid-19 in people who report allergies (Editorial) *BMJ* 2021;372:n120
48. CDC. COVID-19 vaccination: clinical considerations. Interim considerations: preparing for the potential management of anaphylaxis after COVID-19 vaccination. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2020. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/anaphylaxis-management.html>
49. Lega, S.; Naviglio, S.; Volpi, S.; Tommasini, A. Recent Insight into SARS-CoV2 Immunopathology and Rationale for Potential Treatment and Preventive Strategies in COVID-19. *Vaccines* 2020,8, 224.
50. *Vaccines*. Special Issue “When Vaccinations are Challenging: From Immune Diseases to Hypersensitivity Reactions”. Available online: https://www.mdpi.com/journal/vaccines/special_issues/vaccines_hypersensitivity