

Manteniendo la seguridad con las vacunas de SARS-CoV-2

Mariana C. Castells, M.D., Ph.D. y Elizabeth J. Phillips, M.D.

From Brigham and Women's Hospital, Boston (M.C.C.); and the Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville (E.J.P.).

NEJM, DOI: [10.1056/NEJMra2035343](https://doi.org/10.1056/NEJMra2035343), 30 de diciembre, 2020.

Hasta la fecha, el desarrollo de las vacunas de ARNm para la prevención de SARS-CoV-2 ha sido una historia de éxito, sin problemas graves identificados en los ensayos clínicos de fase 3 en curso.¹ Efectos secundarios locales menores, como dolor, enrojecimiento e hinchazón se han observado con más frecuencia con las vacunas que con los placebos. Síntomas sistémicos como fiebre, fatiga, dolor de cabeza, músculos y articulaciones también han sido algo más comunes con las vacunas que con el placebo, y la mayoría han ocurrido durante las primeras 24 a 48 horas después de la vacunación.¹ En los ensayos clínicos de fase 1-3 de las vacunas de ARNm de Pfizer – BioNTech y Moderna, los participantes potenciales con antecedentes de una reacción alérgica a cualquier componente de las vacunas fueron excluidos. Los estudios de Pfizer-BioNTech también excluyeron a los participantes con antecedentes de alergia grave asociada a cualquier vacuna (consulte los protocolos de los dos ensayos, disponibles con el texto completo de los artículos en NEJM.org, para conocer los criterios de exclusión completos).^{1,2} Los eventos adversos de hipersensibilidad estuvieron igualmente representados en el grupo placebo (solución salina normal) y los grupos de vacuna en ambos ensayos.¹

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) en el Reino Unido fue la primera en autorizar el uso de emergencia de las vacunas de ARNm de Pfizer – BioNTech. El 8 de diciembre de 2020, dentro de las 24 horas posteriores al inicio del programa de vacunación masiva del Reino Unido para trabajadores de la salud y adultos mayores, el programa reportó casos probables de anafilaxia en dos mujeres, de 40 y 49 años, que tenían alergias conocidas a alimentos y medicamentos, y llevaban epinefrina autoinyectable.

El 11 de diciembre, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) emitió una autorización de uso (EUA) para la vacuna de ARNm de Pfizer – BioNTech y la vacunación general de los trabajadores de la salud se inició el lunes 14 de diciembre. El 15 de diciembre, una trabajadora de salud de 32 años de Alaska, que no tenía alergias conocidas, presentó con una reacción anafiláctica dentro de los 10 minutos después de recibir la primera dosis de la vacuna. Los participantes que tuvieron estos 3 reportes iniciales de anafilaxia no se habrían excluido sobre la base de sus antecedentes de los ensayos clínicos de la vacuna de ARNm.^{1,2}

Desde el caso índice en Alaska, se han registrado más casos de anafilaxia asociada con la vacuna de ARNm de Pfizer. reportado en los Estados Unidos después de la vacunación de casi 2 millones de trabajadores de la salud, y la incidencia de anafilaxia asociada con la vacuna de ARNm de Pfizer SARS-CoV-2 parece ser aproximadamente 10 veces más alta que la incidencia informada con todas las vacunas anteriores, en aproximadamente 1 en 100.000, en comparación con 1 en 1.000.000, la incidencia conocida y estable de anafilaxia asociada con otras vacunas. El EUA para la vacuna de ARNm de Moderna se emitió el 18 de diciembre y actualmente es demasiado pronto para saber si una señal similar de anafilaxia está asociada con esa vacuna; sin embargo, al momento se han registrado un pequeño número de posibles

casos de anafilaxia, incluido un caso el 24 de diciembre en Boston en un trabajador de la salud con alergia a los mariscos que llevaba un autoinyectable de epinefrina.

En respuesta a los dos casos de anafilaxia en el Reino Unido, la MHRA emitió una pausa en la vacunación con las vacunas SARS-CoV-2 mRNA de Pfizer-BioNTech, para excluir a cualquier persona con antecedentes de reacción anafiláctica a cualquier alimento, medicamento o vacuna. El CDC ha emitido un asesoramiento relativo a la administración de cualquiera de las dos, primera o la segunda dosis del Pfizer-BioNTech, o la vacuna de ARNm Moderna, recomendando la exclusión de cualquier persona que tenga un historial de una reacción alérgica grave o inmediata (dentro de las 4 horas) asociada con cualquiera de los componentes de la vacuna, incluyendo polietilenglicol (PEG) y derivados de PEG como polisorbatos.³

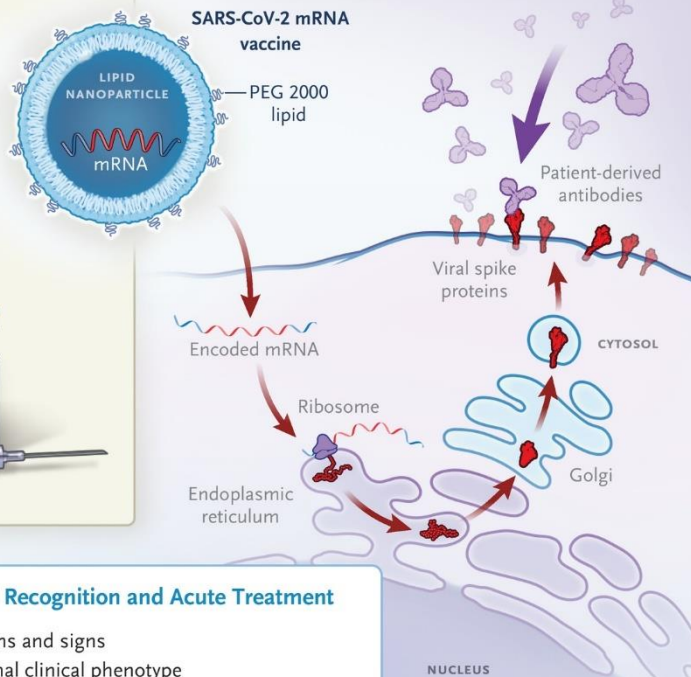
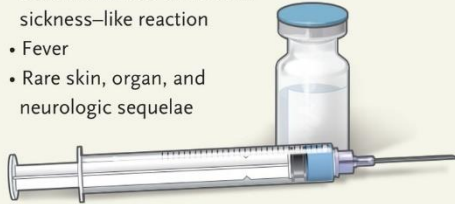
La anafilaxia es una reacción multisistema grave con inicio rápido y puede llevar a la muerte por asfixia, colapso cardiovascular, y otras complicaciones.⁴ Requiere un reconocimiento rápido y tratamiento con epinefrina para detener la rápida progresión de los síntomas potencialmente mortales. La causa de reacciones anafilácticas es la activación de los mastocitos a través de la unión de antígenos y la reticulación mediada por IgE; los síntomas son el resultado de la respuesta de los tejidos a la liberación de mediadores tales como como histamina, proteasas, prostaglandinas y leucotrienos y por lo general incluyen enrojecimiento, urticaria, edema laríngeo, sibilancias, náuseas, vómitos, taquicardia, hipotensión y colapso cardiovascular. Los pacientes se sensibilizan con IgE por la exposición a antígenos.

Las reacciones que se asemejan en los signos y síntomas clínicos a la anafilaxia, anteriormente conocidas como reacciones anafilactoides, ahora se conocen como reacciones no mediadas por IgE, porque no la involucran. Ellos manifiestan las mismas características clínicas y respuesta a la epinefrina, pero se producen por activación directa de mastocitos y basófilos, activación de las vías del complemento y otras y, pueden ocurrir en la primera exposición. La triptasa suele elevarse en sangre en la anafilaxia mediada por IgE y, a en una menor medida, en la activación de mastocitos no mediadas por IgE, una característica que identifica los mastocitos como las fuentes de mediadores inflamatorios. El Prick Test, las pruebas intradérmicas y las muestras de sangre para dosaje de IgE sérica, se utilizan para identificar la droga específica responsable, aunque las pruebas carecen de un valor predictivo negativo 100%.⁵ El valor clínico de las manifestaciones de los dos casos del Reino Unido y de un caso de Estados Unidos, se ajusta a la descripción de la anafilaxia: ocurrieron minutos después de las inyecciones, los síntomas eran típicos, y todos respondieron a la epinefrina. La ocurrencia a la primera exposición, no es típica de las reacciones mediadas por IgE; sin embargo la sensibilización preexistente a un componente de la vacuna podría explicar esta observación.⁴

La anafilaxia es una afección tratable sin efectos permanentes. Sin embargo, la noticia de estas reacciones ha suscitado temor sobre los riesgos de una nueva vacuna en una comunidad. Estos casos de anafilaxia plantean más preguntas de las que responden; sin embargo, estas señales de seguridad son casi inevitables mientras nos embarcamos en la vacunación de millones de personas, y destacan la necesidad de una "hoja de ruta de seguridad" proactiva y robusta para definir los mecanismos causales, identificar las poblaciones en riesgo de reacciones y estrategias de implementación que faciliten manejo y prevención (**Fig.1**).

Vaccine Reactions

- Immediate
 - IgE
 - Non-IgE
 - Nonimmune (vasovagal syncope)
- Delayed
 - Site reactions
 - Urticaria or benign exanthem
 - Serum sickness and serum sickness-like reaction
 - Fever
 - Rare skin, organ, and neurologic sequelae



Clinical Recognition and Acute Treatment

- Symptoms and signs
- Provisional clinical phenotype

Detailed History and Clinical Causality Assessment

- Clinical history (allergy to a vaccine component, full atopic history)
- Drugs or substances taken before vaccination (e.g., ibuprofen)
- Physical examination
- Documentation of clinical phenotype (specialty allergy assessment and testing)

Ancillary Laboratory Information

- Serum tryptase or complement activation assay (30–90 minutes after acute reaction), for example, to help document IgE/mast cell, non-IgE, or complement-mediated mechanism
- Stored samples from acute episode (e.g., vaccine-specific IgE-serum or ex vivo assays)

Mechanistic Assessment

Combining all clinical and laboratory information to help further revise and document clinical phenotype and underlying mechanism

Implications for Safe Vaccination and Future Management

- Rechallenge with vaccines with alternative construct, composition, or excipients
- Determine implications for reactions to other vaccines or drugs

Figura 1 (página anterior). Evaluación de las reacciones a las vacunas. Las vacunas de ARNm del SARS-CoV-2 se basan en la misma tecnología que los portadores de nanopartículas; sin embargo, el componente lipídico de la vacuna Pfizer-BioNTech difiere del de la vacuna Moderna. La operación Warp Speed ha llevado a una respuesta sin precedentes del estudio de la seguridad y de la eficacia de las nuevas plataformas de vacunas, nunca antes usadas en humanos, y para el desarrollo de vacunas que han sido autorizadas para su uso hace menos de un año, después de que se descubrió la secuencia viral del SARS-CoV-2. Los próximos meses podrán verse la autorización de varias vacunas similares, e inevitablemente, eventos adversos de los medicamentos serán reconocidos en los próximos meses, que no se vieron en los estudios realizados antes de la autorización de uso de emergencia. El mantenimiento de la seguridad de las vacunas requiere un enfoque proactivo para mantener la confianza pública y reducir la vacilación por la vacuna. Este enfoque implica no solo la vigilancia, sino también una respuesta meticulosa, documentación, y caracterización de estos eventos para aumentar el reconocimiento y permitir la definición de mecanismos y enfoques de predicción, prevención y tratamiento. Un enfoque sistemático de una reacción adversa a cualquier vacuna requiere del reconocimiento clínico y tratamiento inicial, seguido de una historia detallada y evaluación de la causalidad. Las reacciones inmediatas no inmunes, como las reacciones vasovagales, son comunes y típicamente se manifiestan con diaforesis, náuseas, vómitos, palidez, y bradicardia, en contraste con el rubor, prurito, urticaria, angioedema, taquicardia y edema laríngeo, vistos con la anafilaxia. Está indicada una evaluación clínica posterior a la reacción por un alergista-inmunólogo, que incluya pruebas cutáneas para la alergia a componentes de la vacuna puede ser útil.

El uso de otra información de laboratorio puede ayudar en la evaluación mecanicista y guiar para la seguridad y el manejo de medicamentos y futuras vacunas, como la reexposición con vacunas alternativas, si se requiere una nueva dosis.

Un recurso útil para buscar excipientes de fármacos y vacunas es <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>.

Un recurso útil para buscar los excipientes de las vacunas es <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/b/excipient-table-2.pdf>.

Podemos estar seguros de que la anafilaxia asociada a las vacunas ha sido un evento raro, de un caso por millón de inyecciones, para la mayoría de las vacunas conocidas.⁶ Las reacciones alérgicas agudas, después de la vacunación puede ser causadas por el antígeno de la vacuna, por proteínas no humanas residuales, conservantes y estabilizantes en la formulación de la vacuna, también conocida como excipientes.⁶ Aunque las reacciones locales pueden ser comúnmente asociadas con el antígeno activo en la vacuna, las reacciones mediadas por IgE o anafilácticas históricamente se han asociado más típicamente con los componentes o productos inactivos del proceso de fabricación de la vacuna, como huevo, gelatina o látex.⁶

Las vacunas de ARNm desarrolladas por Pfizer–BioNTech y Moderna utilizan una nanopartícula a base de lípidos como sistema de transporte, lo que previene la rápida degradación enzimática del ARNm y facilita la entrega en vivo.^{1,2,7} Esta nanopartícula de transporte a base de lípidos se estabiliza aún más con lípidos conjugados con polietilenglicol (PEG) 2000, lo que proporciona una capa hidrófila, prolongando la vida media. Aunque la tecnología detrás de las vacunas de ARNm no es nueva, no hay vacunas de ARNm autorizadas, y las vacunas de Pfizer–BioNTech y Moderna son las primeras en recibir una EUA (autorización de uso de emergencia). Por lo tanto, no hay experiencia previa que informe la probabilidad o que explique el mecanismo de las reacciones alérgicas asociadas con las vacunas de ARNm. Es posible que algunas poblaciones corran un mayor riesgo de activación de los mastocitos no mediada por IgE o activación del complemento relacionada con el lípido del componente PEG-lípido de la

vacuna. En comparación, las reacciones con las formulaciones como la doxorubicina lisosomal pegilada, están asociadas con la infusión en hasta el 40% de los receptores; las reacciones se presumen que son causadas por la activación del complemento que se produce en la primera infusión, sin exposición previa a la droga, y se atenúan con una segunda y posteriores inyecciones.⁸

El PEG es un compuesto que se utiliza como excipiente en medicamentos y ha sido implicado como un raro, "peligro oculto," que causa reacciones mediadas por IgE y anafilaxia recurrente.⁹ La presencia del lípido PEG 2000 en las vacunas de ARNm ha llevado a preocupación por la posibilidad de que este componente podría estar implicado en la anafilaxia. Hasta la fecha, ninguna otra vacuna que tenga PEG como excipiente ha sido de uso generalizado. El riesgo de sensibilización parece ser mayor con el PEG de mayor peso molecular; las reacciones de anafilaxia asociadas con las preparaciones intestinales que contienen PEG 3350 a PEG 4000 han sido reportadas.^{9,10} Los informes incluyen anafilaxia después de que un paciente fue expuesto a una preparación intestinal con PEG 3350; la anafilaxia desarrollada posteriormente a la primera exposición del paciente a una microburbuja de liposomas pegiladas, el contraste de ecocardiografía PEG-Lip 5000 perflutren (Definity), que es etiquetado con una advertencia sobre las reacciones de hipersensibilidad inmediata.¹¹ Para medicamentos como el acetato de metilprednisolona y de medroxiprogesterona inyectable que contienen PEG 3350, parece que el componente PEG es la causa más probable de la anafilaxia, que el fármaco activo.^{9,12} Para los pacientes con antecedentes de una reacción anafiláctica con la vacuna de SARS-CoV-2 de ARNm de Pfizer – BioNTech, el riesgo de anafilaxia con la Vacuna de ARNm del SARS-CoV-2 de Moderna, cuyo sistema de administración también se basa en PEG 2000, pero con diferentes mezclas de lípidos (ver **Tabla 1**), no se conoce. Las implicaciones para el uso futuro de las vacunas contra el SARS-CoV-2 con un vector de adenovirus y una subunidad proteica, que comúnmente son formuladas con polisorbato 80, un tensioactivo no iónico y emulsionante que tiene una estructura similar al PEG, también se desconocen actualmente.^{6,13} De acuerdo con las recomendaciones actuales de los CDC, todas las personas con antecedentes de reacción anafiláctica a cualquier componente de las vacunas de SARS-CoV-2 con ARNm, deben evitar estas vacunas, y esta recomendación excluiría actualmente a los pacientes con antecedentes de reacciones inmediatas asociadas con PEG. Actualmente también excluiría a los pacientes con antecedentes de anafilaxia después de recibir las vacunas de BioNTech – Pfizer o de Moderna, que deben evitar todas las Vacunas de ARNm formuladas con PEG 2000 y todos los productos con PEG y polisorbato 80 inyectable, hasta que se realicen más investigaciones y más información está disponible.

Ahora estamos entrando en un período crítico durante el que avanzaremos rápidamente a través de distintas fases de vacunación de varios subgrupos prioritarios de la población. En respuesta a los casos de anafilaxia asociado con la vacuna de Pfizer – BioNTech en el Reino Unido y ahora varios casos de anafilaxia en los Estados Unidos, el CDC ha recomendado que solo las personas con una alergia conocida a cualquier componente de la vacuna sean excluidas de la vacunación. Un enfoque sistemático a los casos de hipersensibilidad existente y cualquier nuevo evento asegurará que se mantenga la seguridad no solo para estas vacunas sino también para futuras vacunas de ARNm y vacunas de SARS-CoV-2 con componentes compartidos o similares (**Figura 1 y Tabla 1**).⁶

Table 1. SARS-CoV-2 Vaccines under Emergency Use Authorization (EUA) or in Late-Phase Studies.

Vaccine Platform	Type of Vaccine and Immunogen	Developer (Name of Vaccine)	Dose Schedule and Administration	Phase†	Excipients†
RNA-based vaccine	mRNA encoding spike protein (30 µg)	Bi oNTech–P fizer (BNT162b2)	Two doses (day 0, day 21) Intramuscular	Post-EUA	0.43 mg ((4-hydroxybutyl)azanediy l)bis(hexane-6,1-diy l)bis (2-hexy ldecanoate), 0.05 mg 2[[poly ethylene glycol]-2000]-N,N-ditetra-decylacetamide, 0.09 mg 1,2-d stearyl-sn-glycero-3-phosphocholine, and 0.2 mg cholestero l, 0.01 mg potassiu m chloride, 0.01 mg monobasic potassiu m phosphate, 0.36 mg sodiu m chloride, 0.07 mg dibasic sodiu m phosphate dihydrate, and 6 mg sucrose. The diluent (0.9% sodiu m chloride injection) contributes an additional 2.16 mg sodiu m chloride per dose
RNA-based vaccine	mRNA encoding spike protein (100µg)	Moderna (mRNA-1273)	Two doses (day 0, day28) Intramuscular	Post-EUA	Lipids (SM-102; 1,2-dimyris tyl-rac-glycero-3-methoxy polyethylene glycol-2000 [PEG 2000-D MG]; cholestero l; and 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine [DSPC]), tromethamine, tromethamine hydrochloride, acetic acid, sodiu m acetate, and sucrose
Adenovirus vector (nonreplicating)	ChAdOx1-Sn Cov-19 Nonreplicating chimpanzee AdV5 expressing spike protein	AstraZeneca and University of Oxford (AZD1222)	One (day 0) or two (day 0, day 28) doses Intramuscular	Phase 3	10 mM histidine, 7.5% (w/v) sucrose, 35 mM sodiu m chloride, 1 mM magnesiu m chloride, 0.1% (w/v) polysorbate 80, 0.1 mM edetate disodiu m, 0.5% (w/v) ethanol, at pH 6.6
Adenovirus vector (nonreplicating)	Ad26.COV2.S Adenovirus 26 vectored vaccine using AdV ac and PERC6 technology	Janssen	One (day 0) or two (day 0, day 56) doses Intramuscular	Phase 3	Sodiu m chloride, citric acid monohydrate, polysorbate 80, 2 hydroxypropyl-B-glycodextrin (HBGD), ethanol (absolute), sodiu m hydroxide
Protein subunit	Full-length recombinant SARS-CoV-2 glycoprotein nanoparticle with Matrix M adjuvant Spike prefusion protein	Novavax	Two doses (day 0, day 21) Intramuscular	Phase 3	Matrix M1 adjuvant Full-length spike protein formulated in polysorbate 80 detergent and Matrix M1 adjuvant
Protein subunit	SARS-CoV-2 vaccine formulation with adjuvant (S-protein) (Baculovirus production) Spike protein	Sano f Pasteur and GSK	Two doses (day 0, day 21) Intramuscular	Phase 1–2	Sodiu m phosphate monobasic monohydrate, sodiu m phosphate dibasic, sodiu m chloride, polysorbate 20, disodiu m hydrogen phosphate, potassiu m dihydrogen phosphate, potassiu m chloride

* Phase information was current as of December 21, 2020. In all cases, the placebo was normal saline.

† Bold entries are excipients potentially related to vaccine reaction that may be cross-reactive to other excipients (e.g., PEG 2000 and polysorbate 80). SM-102, a component of the Moderna vaccine, is a proprietary ionizable lipid.

En los próximos meses, es probable que se vean al menos cinco vacunas nuevas solo en el mercado estadounidense, con varias más en desarrollo (**Tabla 1**).¹³ El mantenimiento de la confianza pública para minimizar la vacilación por la vacunación será crucial.^{14,15} Como en cualquier programa post-EUA, los eventos adversos que no fueron identificados en ensayos clínicos son de esperar. Adicionalmente, las poblaciones que se han estudiado en los ensayos clínicos pueden no reflejar una predisposición a los eventos adversos que puedan existir en otras poblaciones.¹⁶ A pesar de la velocidad de desarrollo, se esperan algunos eventos adversos con todas las drogas, vacunas y medicamentos. Por suerte, los eventos adversos inmunomediados son raros. Como ahora estamos entrando en un período durante el que millones, si no miles de millones de personas en todo el mundo estarán expuesta a varias nuevas vacunas durante los próximos meses, debemos estar preparados para desarrollar estrategias para maximizar la eficacia y la seguridad a nivel individual y poblacional. El desarrollo de enfoques sistemáticos y basados en evidencia para evaluar la seguridad de la vacunación también será crucial, y los enfoques se cruzarán con nuestro conocimiento de la efectividad de la vacuna y la necesidad de revacunación. Cuando efectos secundarios poco frecuentes son observados (por ejemplo, los cuatro casos de parálisis de Bell informados en el grupo de prueba de la vacuna Pfizer-BioNTech), queda por determinar la cuestión de si estaban realmente relacionados con la vacuna.¹

Si una persona tiene una reacción a una vacuna de SARS-CoV-2, ¿cuáles son las implicaciones para la seguridad de la vacunación con una vacuna diferente del SARS-CoV-2? Además, ¿qué problemas de seguridad pueden impedir la futura vacunación en conjunto? En efecto, las vacunas de ARNm son una nueva tecnología prometedora, y la demostración de su seguridad es relevante para el desarrollo de vacunas contra varios otros virus de importancia mundial y muchos cánceres.⁷ Para el futuro inmediato, durante una pandemia que sigue aumentando, es fundamental que nos centremos en enfoques seguros y eficientes para implementación de una vacunación masiva. En el futuro, sin embargo, estas nuevas vacunas pueden marcar el comienzo de una era de vacunas personalizadas en la que podemos adaptar de la forma más segura y eficaz una vacuna a nivel individual y poblacional.¹⁷

Además, la vigilancia y la documentación post-vacunación puede presentar un desafío. A nivel de la salud pública, el sistema de Informes de reacciones adversas a las vacunas (VAERS; <https://vaers.hhs.gov>) es un sistema nacional de notificación diseñado para detectar los problemas tempranos de seguridad para las vacunas autorizadas, pero en el caso de las vacunas Covid-19, el sistema cumple la misma función después de que un EUA ha sido emitido. A nivel individual, un sistema que realice un seguimiento de los receptores de una vacuna específica contra el SARS-CoV-2 y proporcione un medio para monitorear los potenciales eventos adversos relacionados con la vacuna a largo plazo, será críticos para la seguridad individual y la eficacia. V-safe (<https://cdc.gov/coronavirus/2019-2019-nCoV/vaccine/safety/vsafe.html>) es una aplicación diseñada para un teléfono inteligente, para recordar a los pacientes que obtengan una segunda dosis según sea necesario y para rastrear y manejar los efectos secundarios relacionados con la vacuna Covid-19.

En el mundo del Covid-19 y las vacunas, quedan muchas preguntas. ¿Cuáles son los correlatos de inmunidad protectora después de una infección natural o una vacunación? ¿Cuánto durará la inmunidad? ¿Limitará inmunidad generalizada limitar la propagación del virus en la población? ¿Qué componente de la vacuna es responsable de las reacciones alérgicas? ¿Algunas vacunas tienen menos probabilidades que otras de causar reacciones mediadas por IgE y no IgE?. La vigilancia cuidadosa de la seguridad de las vacunas a lo largo del tiempo, de la

mano de la elucidación de los mecanismos de los eventos de los efectos adversos en diferentes plataformas de vacunas contra el SARS-CoV-2, serán necesarias para informar una estrategia y enfoque sistemático de la seguridad de las vacunas.

Referencias

1. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.
2. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 — preliminary report. *N Engl J Med* 2020; 383: 1920-31.
3. Dooling K, McClung N, Chamberland M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' interim recommendation for allocating initial supplies of COVID-19 vaccine — United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1857-9.
4. Bochner BS, Lichtenstein LM. Anaphylaxis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1785-90.
5. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 321-33.
6. Stone CA Jr, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85: 2694-706.
7. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17: 261-79.
8. Chanan-Khan A, Szebeni J, Savay S, et al. Complement activation following first exposure to pegylated liposomal doxorubicin (Doxil): possible role in hypersensitivity reactions. *Ann Oncol* 2003; 14: 1430-7.
9. Stone CA Jr, Liu Y, Relling MV, et al. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: more common than we have recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(5): 1533-1540.e8.
10. Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene glycol-induced systemic allergic reactions (anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020 October 1 (Epub ahead of print).
11. Krantz MS, Liu Y, Phillips EJ, Stone CA Jr. Anaphylaxis to PEGylated liposomal echocardiogram contrast in a patient with IgE-mediated macrogol allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(4): 1416-1419.e3.
12. Lu IN, Rutkowski K, Kennard L, Nakonechna A, Mirakian R, Wagner A. Polyethylene glycol may be the major allergen in depot medroxy-progesterone acetate. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8:3194-7.
13. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020; 586: 516-27.
14. Freeman D, Loe BS, Chadwick A, et al. COVID-19 vaccine hesitancy in the UK: the Oxford Coronavirus Explanations, Attitudes, and Narratives Survey (OCEANS) II. *Psychol Med* 2020 December 11 (Epub ahead of print).
15. Lazarus JV, Ratzan SC, Palayew A, et al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. *Nat Med* 2020 October 20 (Epub ahead of print).
16. Chung CH, Mirakhor B, Chan E, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008; 358: 1109-17.
17. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. Personalized vaccinology: a review. *Vaccine* 2018; 36: 5350-7.