

## Guía de Actuación en Anafilaxia en Latinoamérica (Galaxia-Latam)

### Clinical Practice Guide for Anaphylaxis in Latin America (Galaxia-Latam)

Victoria Cardona,<sup>1</sup> Alberto Álvarez-Perea,<sup>2</sup> Ignacio Javier Ansotegui-Zubeldia,<sup>3</sup> Alfredo Arias-Cruz,<sup>4</sup> Juan Carlos Ivancevich,<sup>5</sup> Sandra Nora González-Díaz,<sup>4</sup> Patricia Latour-Staffeld,<sup>6</sup> Mario Sánchez-Borges,<sup>7</sup> Carlos Serrano,<sup>8</sup> Dirceu Solé,<sup>9</sup> Luciana Tanno,<sup>10</sup> Nieves Cabañes-Higuero,<sup>11</sup> Tomás Chivato,<sup>12</sup> Belén De la Hoz,<sup>13</sup> Montserrat Fernández-Rivas,<sup>14</sup> Iker Gangoiti,<sup>15</sup> Pedro Guardia-Martínez,<sup>16</sup> Miguel Ángel Herranz-Sanz,<sup>17</sup> Juan Carlos Juliá-Benito,<sup>18</sup> Teófilo Lobera-Labairu,<sup>19</sup> Manuel Praena-Crespo,<sup>20</sup> José Ignacio Prieto-Romo,<sup>21</sup> Carlos Sánchez-Salguero,<sup>22</sup> José Ignacio Sánchez-González,<sup>23</sup> Sonia Uixera-Marzal,<sup>24</sup> Arantza Vega,<sup>25</sup> Pedro Villarroel,<sup>14</sup> Edgardo Jares<sup>26</sup>

<sup>1</sup>Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Servicio de Medicina Interna, Sección de Alergología, Barcelona, España

<sup>2</sup>Servicio Madrileño de Salud, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Servicio de Alergia, Madrid, España

<sup>3</sup>Hospital Quironsalud Bizkaia, Servicio de Alergia e Inmunología, Vizcaya, España

<sup>4</sup>Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Nuevo León, México

<sup>5</sup>Universidad del Salvador, Facultad de Medicina, Cátedra de Inmunología, Buenos Aires, Argentina

<sup>6</sup>Centro Avanzado de Alergia y Asma, Santo Domingo, República Dominicana

<sup>7</sup>Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela

<sup>8</sup>Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

<sup>9</sup>Universidad Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Departamento de Pediatría, São Paulo, Brasil

<sup>10</sup>Hospital Sirio Libanés, São Paulo, Brasil

<sup>11</sup>Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Virgen del Valle, Toledo, España

<sup>12</sup>Universidad CEU San Pablo, Facultad de Medicina, Madrid, España

<sup>13</sup>Servicio Madrileño de Salud, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Servicio de Alergología, Madrid, España

<sup>14</sup>Universidad Complutense Madrid, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>15</sup>Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, Hospital Universitario de Cruces, Servicio de Urgencias de Pediatría, Vizcaya, España

<sup>16</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Unidad de Gestión Clínica de Alergología, Sevilla, España

<sup>17</sup>Servicio de Urgencias Médicas de Madrid, Madrid, España

<sup>18</sup>Centro Sanitario Integrado de Alzira II, Valencia, España

<sup>19</sup>Hospital de San Pedro, Servicio de Alergología, Logroño, España

<sup>20</sup>Universidad de Sevilla, Sevilla, España

<sup>21</sup>Centro de Salud de Navalmoral de La Mata, Cáceres, España



<sup>22</sup>Hospital Universitario Puerto Real, Servicio de Pediatría, Unidad de Pediatría Alergológica, Cádiz, España

<sup>23</sup>Centro de Salud Fuente San Luis, Valencia, España

<sup>24</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Unidad de Alergia y Neumología Pediátrica, Valencia, España

<sup>25</sup>Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, Hospital Universitario de Guadalajara, Sección de Alergia, Guadalajara, España

<sup>26</sup>Comercial CMP, Buenos Aires, Argentina

#### ORCID

Victoria Cardona, 0000-0003-2197-9767; Alberto Álvarez-Perea, 0000-0001-7417-7309; Ignacio Javier Ansotegui-Zubeldia 0000-0002-6942-1511; Alfredo Arias-Cruz, 0000-0002-4077-4225; Juan Carlos Ivancevich, 0000-0001-8713-6258; Sandra Nora González-Díaz, 0000-0002-3612-0042; Patricia Latour-Staffeld, 0000-0001-5110-3788; Mario Sánchez-Borges, 0000-0002-9308-6418; Carlos Serrano, 0000-0003-1238-8260; Dirceu Solé, 0000-0002-3579-0861; Luciana Tanno, 0000-0003-3236-1225; Nieves Cabañes-Higuero, 0000-0003-0618-5811; Tomás Chivato, 0000-0002-5403-0964; Belén De la Hoz, 0000-0002-5127-8702; Montserrat Fernández-Rivas, 0000-0003-1748-2328; Iker Gangoiti, 0000-0001-5391-2423; Pedro Guardia-Martínez, 0000-0002-4459-8900; Miguel Ángel Herranz-Sanz, 0000-0001-6578-8159; Juan Carlos Juliá-Benito, 0000-0002-0449-7005; Teófilo Lobera-Labairu, 0000-0002-9836-1407; Manuel Praena-Crespo, 0000-0002-1928-9663; José Ignacio Prieto-Romo, 0000-0001-6012-5647; Carlos Sánchez-Salguero, 0000-0001-6465-9742; José Ignacio Sánchez-González, 0000-0002-4827-2481; Sonia Uixera-Marzal, 0000-0001-5975-7348; Arantza Vega, 0000-0001-8675-0571; Pedro Villarroel, 0000-0003-2852-153X; Edgardo Jares, 0000-0001-9411-0582

Correspondencia: Victoria Cardona. vcardona@vhebron.net

Recibido: 2019-01-27

Aceptado: 2019-03-05

DOI: 10.29262/ram.v66i6.588

## Summary

Anaphylaxis is a severe allergic reaction with a rapid onset and it is potentially life-threatening. Its clinical manifestations are varied; they may affect the skin, the cardiovascular system, the respiratory system, and the digestive system, among others. The treatment of choice, which is an intra-muscular injection of epinephrine (adrenaline), must be applied promptly. Therefore, being prepared to recognize it properly is of crucial importance. The objective of this clinical practice guide is to improve the knowledge of health professionals about anaphylaxis and, consequently, to optimize the treatment and long-term management of this reaction. This guide is adapted to the peculiarities of Latin America; especially in matters regarding the treatment. The need to introduce epinephrine auto-injectors in countries that don't have them yet is highlighted.

**Key words:** Anaphylaxis; Allergic reaction; Clinical practice guide; Adrenalin

## Resumen

La anafilaxia es una reacción alérgica grave de instauración rápida y potencialmente mortal. Sus manifestaciones clínicas son muy variadas, pudiendo afectar la piel, el sistema cardiovascular, el aparato respiratorio y el digestivo, entre otros. El tratamiento de elección, mediante la inyección intramuscular de adrenalina, debe ser precoz. Por lo anterior, es vital estar preparados para reconocerla adecuadamente. El objetivo de la presente guía de actuación clínica es mejorar el conocimiento de los profesionales sanitarios sobre anafilaxia y,

consecuentemente, optimizar el tratamiento y manejo a largo plazo de esta entidad. La guía está adaptada a las peculiaridades de América Latina, especialmente en los aspectos relativos al tratamiento. Se destaca la necesidad de introducir los autoinyectores de adrenalina en los países que no dispongan de ellos.

**Palabras clave:** Anafilaxia; Reacción alérgica; Guía de práctica clínica; Adrenalina

---

## Abreviaturas y siglas

AINE, antiinflamatorios no esteroideos

alfa-gal, galactosa-alfa-1,3-galactosa

MRC, medios de radiocontraste

PAF, *platelet-activating factor*

---

## 1. Puntos clave

- Esta revisión adapta la Guía de Actuación en Anafilaxia (Galaxia) publicada en 2009 y actualizada en 2016 en España, a la realidad latinoamericana.
- La prevalencia de la anafilaxia parece estar en aumento en el mundo, incluida Latinoamérica.
- La anafilaxia es una reacción alérgica grave de instauración rápida y potencialmente mortal.
- La anafilaxia suele manifestarse con síntomas cutáneos como urticaria y angioedema, junto con la afectación de otros sistemas, como el respiratorio, cardiovascular o digestivo.
- La adrenalina intramuscular es el tratamiento de elección en la anafilaxia en cualquier ámbito y debe administrarse precozmente.
- La triptasa sérica puede ser un marcador útil para confirmar el diagnóstico de anafilaxia.
- Todo individuo que haya sufrido un evento de anafilaxia o tenga riesgo de sufrirlo debería llevar consigo adrenalina autoinyectable.
- El paciente que haya sufrido anafilaxia debe ser remitido, con carácter preferente, al alergólogo para estudio.

## 2. Introducción

### 2.1 Propósito y alcance de esta guía

La anafilaxia es la reacción alérgica más grave que puede ocurrir, incluso puede poner en peligro la vida del paciente. Existen datos epidemiológicos que indican que los casos de anafilaxia están aumentando en España<sup>1</sup> y en el resto del mundo, incluyendo Latinoamérica.<sup>2,3</sup>

Es importante diagnosticar de inmediato los casos de anafilaxia en el momento agudo y realizar el mejor tratamiento disponible a la mayor brevedad posible. Posteriormente, resulta esencial formular un diagnóstico etiológico y un seguimiento adecuado, y educar al paciente y a sus familiares o personas que convivan con él ante posibles

nuevos episodios. En niños será fundamental la educación en el ámbito escolar de profesores, monitores, cuidadores, personal de cocina, etcétera.

Esta versión latinoamericana de GALAXIA, promovida por la Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología, está dirigida a todos los profesionales sanitarios, en todos los niveles de asistencia y resalta aspectos particulares de la anafilaxia en Latinoamérica respecto a los factores desencadenantes más frecuentes, como a las características particulares de su diagnóstico y tratamiento en la región.<sup>4,5,6,7,8,9</sup> Desde la publicación de la primera edición de la Guía de Actuación en Anafilaxia (Galaxia) en 2009,<sup>10</sup> se ha avanzado en el reconocimiento de la anafilaxia y hay datos que apuntan a que se ha mejorado en su tratamiento.<sup>11,12</sup> Las guías tienen por objeto proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia para el reconocimiento, la evaluación del riesgo y tratamiento de los pacientes que sufren o están en riesgo de sufrir anafilaxia.

## 2.2 Métodos

Esta Guía de Actuación en Anafilaxia en Latinoamérica es una versión basada en la guía original elaborada en España,<sup>13</sup> promovida por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica con la colaboración de la Sociedad Española de Alergología y Asma Pediátrica, la Sociedad Española de Medicina de Emergencias, la Sociedad Española de Urgencias Pediátricas, la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Asociación Española de Pediatría y la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Se elaboró incluyendo la evidencia científica existente en la literatura, para lo cual se revisaron publicaciones, guías y posicionamientos en relación con el tema; entre paréntesis se muestra el grado de evidencia científica para las recomendaciones recogidas,<sup>14</sup> incluyendo la Guía sobre Anafilaxia de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (European Academy of Allergy and Clinical Immunology),<sup>15</sup> desarrollada a partir de diversas revisiones sistemáticas, según la metodología Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE II).<sup>16,17</sup> Una vez elaborada, se confirmó el aval de las siguientes sociedades científicas y asociaciones:

- Sociedad Argentina de Alergia e Inmunopatología.
- Associação Brasileira de Alergia e Imunopatología.
- Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología.
- Sociedad Chilena de Alergia, Asma e Inmunología.
- Asociación Costarricense de Alergología.
- Sociedad Cubana de Alergología e Inmunología.
- Sociedad Dominicana de Alergia, Asma e Inmunología.
- Sociedad Ecuatoriana de Alergia, Asma e Inmunología.
- Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.
- Asociación Guatemalteca de Alergia, Asma e Inmunología Clínica.
- Hispanic American Allergy and Immunology Association.
- Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia.
- Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia.
- Asociación Panameña de Alergología e Inmunología Clínica.
- Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e Inmunología.

- Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología.
- Sociedad Portuguesa de Alergología e Inmunología Clínica.
- Sociedad Salvadoreña de Alergia e Inmunología
- Sociedad Uruguaya de Alergología e Inmunología.
- Sociedad Venezolana de Alergia Asma e Inmunología.
- Sociedad Hondureña de Alergia Inmunología.
- Sociedad Italiana de Alergia e Inmunología.
- Capítulo de Alergología de la Sociedad Médica Nicaragüense.
- Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.

### 3. Anafilaxia

#### 3.1 Definición

Desde que el término “anafilaxia” fue acuñado por primera vez por Charles Richet y Paul Portier,<sup>18</sup> se ha extendido rápidamente por todo el mundo y su importancia clínica como emergencia médica es ahora bien aceptada. Dado el objetivo práctico de esta guía, la anafilaxia se reconoce actualmente como una reacción alérgica grave de instauración rápida y potencialmente mortal a través de afectación de las vías aéreas, el aparato respiratorio o el sistema circulatorio (D). Por lo general, aunque no siempre, se asocia con síntomas de piel y mucosas.<sup>19,20,21</sup> Puede presentarse como diferentes combinaciones de síntomas y cuadros aparentemente leves, y puede imprevisiblemente evolucionar a choque mortal. El reconocimiento rápido de esta situación crítica para el paciente, así como la instauración inmediata del tratamiento adecuado, son cruciales para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, para ello son requisitos fundamentales el correcto reconocimiento del cuadro clínico y la disponibilidad de los fármacos indicados para el tratamiento. Esta condición de múltiples facetas puede manifestarse a cualquier edad y cualquier profesional de la salud puede tener que enfrentarse a ella y, por tanto, debe estar preparado para reconocerla y tratarla oportunamente.

Desde el punto de vista clínico, se trata de un síndrome complejo, desencadenado por mecanismos inmunitarios o no, con aparición de síntomas y signos sugestivos de una liberación generalizada de mediadores de mastocitos y basófilos, tanto en la piel (eritema, prurito generalizado, urticaria, angioedema) como en otros órganos (gastrointestinal, respiratorio o cardiovascular). La afectación cutánea es la más frecuente y orientativa para el diagnóstico, pero puede estar ausente hasta en 20 % de los casos.<sup>19</sup>

Numerosos estudios indican que, en general, el conocimiento sobre la anafilaxia entre los médicos aún es deficiente.<sup>12,22,23</sup> Esta circunstancia también se ha documentado en Latinoamérica.<sup>6,24</sup> La dificultad en el reconocimiento de la anafilaxia es, en parte, debido a la variabilidad de los criterios diagnóstico y, como consecuencia, coadyuva en el retraso del tratamiento apropiado, aumentando el riesgo de muerte.

#### 3.2 Epidemiología

El reconocimiento de la anafilaxia como una condición médica potencialmente mortal ha aumentado entre las diferentes especialidades y las publicaciones en los últimos años

han estado indicando que no es una condición poco común, como se percibió anteriormente. Sin embargo, el conocimiento sobre los datos epidemiológicos de la morbilidad y mortalidad por anafilaxia aún no es óptimo y los trabajos publicados son difícilmente comparables. La mayoría de los estudios utilizan diferentes metodologías y cubren poblaciones específicas, agrupadas en su mayoría por edad o desencadenantes; también en su mayoría, los basados en poblaciones siguen considerando la incidencia acumulada, con la posibilidad de sobreestimar las cifras.

Los datos epidemiológicos citan tasas de incidencia de anafilaxia que oscilan entre 1.5 y 7.9 por 100 000 personas-año en los países europeos<sup>21</sup> y 1.6 a 5.1 por 100 000 años-persona en Estados Unidos.<sup>25</sup> Los datos sobre la prevalencia e incidencia de anafilaxia son escasos, a menudo inexactos. Esta notable variabilidad se relaciona con diferentes factores:<sup>8</sup>

- Diferencias entre poblaciones.
- Características de las instituciones de salud.
- Dificultades en el reconocimiento de pacientes en riesgo y cuadros anafilácticos.
- Metodología aplicada para capturar las tasas.

Los estudios publicados en los últimos cinco años revelan una incidencia de 50 a 112 episodios por 100 000 personas-año.<sup>26</sup> Si se analiza por grupos de edad, en los niños de 0 a 4 años es tres veces mayor que en el resto de los grupos y la mayor incidencia se observa en los dos primeros años de vida. La prevalencia se estima entre 0.3 %<sup>21</sup> y 5.1 %.<sup>3</sup> Aproximadamente en los últimos 15 años se ha producido un incremento de cinco a siete veces los ingresos por anafilaxia en los hospitales, aunque la mortalidad ha permanecido estable, más elevada en los grupos de mayor edad, probablemente por la comorbilidad que aumenta la probabilidad de sufrir complicaciones de la anafilaxia (hipotensión, hipoxia, arritmias).<sup>2</sup>

La recurrencia de la anafilaxia en un paciente por la misma causa o por una causa relacionada varía de 26.5 a 54 % según las series.<sup>26,27</sup> En una serie española, la incidencia de una primera recurrencia fue de 3.2 episodios por 100 personas-año (intervalo de confianza de 95 % [IC 95 %] = 2.83-3.63), menor para la anafilaxia por medicamentos (2.0 episodios por 100 personas-año) que por alimentos o látex (8.6 y 5.6 episodios por 100 personas-año, respectivamente).<sup>28</sup>

Los datos epidemiológicos sobre la mortalidad son escasos y las publicaciones han demostrado un rango similar de variabilidad: 0.04 a 2.7 casos/millón/año.<sup>29,30,31</sup> Se ha estimado que uno de cada 3000 pacientes hospitalizados en los hospitales de Estados Unidos sufre una reacción anafiláctica con riesgo de muerte de aproximadamente 1 %, lo que representa 500 a 1000 muertes anuales en este país.<sup>9</sup> Los datos brasileños sugieren una tasa de mortalidad por anafilaxia de 1.1/millón/año, provocada principalmente por los fármacos; típicamente las muertes ocurrieron en los hospitales, en los que se encontraban los servicios de urgencias, o bien al llegar a los mismos.<sup>31</sup>

Si nos centramos en las reacciones más graves, las catalogadas como “choque anafiláctico”, la incidencia varía entre 3.2 y 10 por 100 000 personas-año,<sup>32</sup> con una mortalidad que llega hasta 6.5 %, muy superior a la de las reacciones anafilácticas en general.<sup>33</sup>

Aunque clásicamente se ha establecido que la frecuencia de las anafilaxias bifásicas puede llegar a 20 %, <sup>34</sup> estudios más recientes calculan que es de aproximadamente 4.6 % (IC 95 % = 4.0-5.3).<sup>35</sup>

### 3.3 Causas de la anafilaxia

Las guías recomiendan que los pacientes con anafilaxia sean referidos a un especialista en alergia/inmunología para la confirmación del desencadenante sospechoso y asesoramiento sobre la prevención y el tratamiento posterior (inmunoterapia). Las causas más frecuentes de anafilaxia son alimentos, fármacos y picaduras de himenópteros, que ocupan los primeros lugares en la mayoría de las series publicadas<sup>19,20,21,36,37,38,39,40,41,42,43,44</sup> (cuadro 1). La importancia relativa de cada uno varía según el área geográfica y la edad: los alimentos son la causa más importante en la infancia y los fármacos, la más frecuente en los adultos. Además, se recomienda que los pacientes que experimentan anafilaxia mediada por IgE sean evaluados para descartar o confirmar una enfermedad clonal de mastocitos subyacente.

#### 3.3.1 Anafilaxia inducida por alimentos

En la mayoría de las publicaciones, los alimentos son los desencadenantes más comunes, seguidos por los medicamentos, como se ha confirmado en estudios recientes en diversas ubicaciones.<sup>43</sup> Los alimentos implicados varían según el zona geográfica y la edad de los pacientes, sin embargo, la leche, la clara de huevo, la nuez, el trigo, el trigo sarraceno, el cacahuete y los mariscos son los desencadenantes más comunes.

Según la edad, los alimentos con más frecuencia implicados en anafilaxia son los siguientes:<sup>20,21,26</sup>

- En los adultos: frutas, frutos secos, marisco y pescado.
- En los niños: huevo, leche, frutos secos, pescado y marisco.

Según una revisión de publicaciones sobre alergia alimentaria en poblaciones de América Latina, hay menor sensibilización a los cacahuetes (maní) en comparación con poblaciones europeas o norteamericanas, pero mayor sensibilización a pescado y frutas.<sup>44</sup>

La sensibilización a la tropomiosina y a la proteína sarcoplasmática de unión al calcio se asocia con la reactividad clínica al camarón (gamba), mientras que la arginina quinasa y la hemocianina parecen ser alérgenos de reacción cruzada entre el camarón y los artrópodos.<sup>45</sup>

La anafilaxia retardada inducida por carnes rojas y mediada por anticuerpos IgE frente al determinante glucídico galactosa-alfa-1,3-galactosa (alfa-gal) ha

**Cuadro 1.** Causas de anafilaxia

Causa	%
Medicamentos y medios diagnósticos	30.9-62
Alimentos	22.6-34.2
Picaduras de insectos	8.6-14.9
Factores físicos	3.4-4
Otros (incluido el látex)	7.3
Idiopática	3.4-21.7

Adaptación de referencias 9, 21, 26, 39, 40, 41, 42, 43, 44

sido motivo de interés en los últimos años.<sup>46</sup> Los medicamentos que contienen estearato de magnesio de origen bovino como excipiente pueden inducir anafilaxia en pacientes alérgicos alfa-gal debido a reacciones cruzadas con subproductos de carne.<sup>47</sup>

### 3.3.2 Anafilaxia inducida por medicamentos

Los fármacos más a menudo implicados en reacciones anafilácticas son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los antibióticos betalactámicos, otros agentes anti-infecciosos no betalactámicos y los medios de contraste radiológicos.<sup>48</sup> Los fármacos son los desencadenantes más comunes de anafilaxia en los adultos,<sup>3,30,49</sup> representan hasta 10 % de las causas en los pacientes ambulatorios, mientras que en los departamentos de urgencias y hospitalizados la proporción oscila entre 27 y 60 %.<sup>50,51</sup> El látex constituye una fuente alérgica por considerar en el medio hospitalario. Las reacciones graves (asociadas con hipotensión) tienen más probabilidades de ser inducidas por fármacos, los cuales han sido señalados como la principal causa de muerte por anafilaxia.<sup>30</sup>

Recientes datos latinoamericanos confirman que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los antibióticos estuvieron implicados en aproximadamente 80 % de los casos. La mayoría de las reacciones fueron tratadas en el servicio de urgencias. La epinefrina se administró en solo 27.6 % de todos los casos, aunque con mayor frecuencia para choque anafiláctico.<sup>5</sup>

Los AINE son los desencadenantes más frecuentes de anafilaxia inducida por fármacos, responsables de 48.7 a 57.8 % de los casos. Típicamente se trata de reacciones inmunológicas, pero también se ha descrito anafilaxia inducida por hipersensibilidad cruzada a los AINE (mecanismo no inmunológico debido a alteraciones en la vía metabólica de la ciclooxigenasa). Los medicamentos más comunes son las pirazolonas, los derivados del ácido propiónico, el diclofenaco y el paracetamol. La anafilaxia inducida por AINE es más frecuente en pacientes con asma, rinosinusitis y pólipos nasales concomitantes.<sup>5,52,53,54,55,56,57</sup>

Se ha estimado que las reacciones anafilácticas a antibióticos betalactámicos acontecen en 1 a 5 de cada 10 000 pacientes en tratamiento; representan 75 % de todos los episodios anafilácticos fatales en Estados Unidos.<sup>25</sup> Los betalactámicos son la segunda causa más frecuente de anafilaxia inducida por fármacos, representando 14.3 % de los casos, siendo la amoxicilina el desencadenante más común.<sup>25</sup> Recientemente, el ácido clavulánico, usualmente prescrito en combinación con la amoxicilina, también ha sido implicado.<sup>58,59</sup>

Las fluoroquinolonas son responsables de 9 % de las anafilaxias graves por antibióticos. Hasta 75 % de los pacientes con hipersensibilidad inmediata a las fluoroquinolonas desarrolla anafilaxia, siendo el moxifloxacino el culpable más común, seguido por la ciprofloxacina.<sup>60</sup> Los bloqueadores neuromusculares se consideran a menudo uno de los grupos de fármacos que más frecuentemente provocan reacciones alérgicas durante el periodo perioperatorio.<sup>61,62,63</sup>

Los medios de radiocontraste (MRC) son responsables de 27 % de las anafilaxias mortales inducidas por fármacos.<sup>52</sup> Las reacciones a MRC con síntomas sistémicos han disminuido con la introducción de agentes no iónicos, de baja osmolaridad, de 12.1 a 0.04 % de los pacientes que recibieron MRC.<sup>64,65</sup>

### 3.3.3 Anafilaxia inducida por veneno de insectos

En cuanto a la anafilaxia inducida por el veneno los himenópteros existen amplias diferencias en las series, probablemente por la variación en el grado de exposición a los insectos en las distintas áreas geográficas.<sup>49</sup> No obstante, la alergia a picaduras a esos insectos es responsable de más de 10 % de todos los casos de anafilaxia. Hasta 3 % de los adultos y 0.8 % de los niños desarrollará hipersensibilidad sistémica severa a los venenos de himenópteros y hasta 20 % de los pacientes con anafilaxia tiene reacciones bifásicas.<sup>66</sup>

Las picaduras de insectos son la principal causa conocida de anafilaxia (después de las causas idiopáticas) en pacientes con mastocitosis sistémica y aparecen especialmente (89 %) en la mastocitosis sistémica indolente.<sup>67,68</sup>

El diagnóstico de alergia al veneno de himenópteros es imprescindible para instaurar tratamiento específico con inmunoterapia; se confirma mediante pruebas cutáneas intradérmicas (sensibilidad > 97 % a 1 µg/mL) o pruebas *in vitro* de IgE (sensibilidad de 70 a 80 %).<sup>66</sup>

El diagnóstico basado en el uso de alérgenos naturales y recombinantes bien definidos, caracterizados y purificados, constituye un nuevo enfoque en el diagnóstico de la alergia a veneno de insectos. El veneno de abeja (*Apis mellifera*) ha sido el mejor caracterizado por tecnologías recombinantes y actualmente se han identificado 12 alérgenos. Se han descrito varios alérgenos importantes como la fosfolipasa A2 (Api m 1), la hialuronidasa (Api m 2), la fosfatasa ácida (Api m 3), la dipeptidil peptidasa 4 (Api m 5) y la icarapina (Api m 10), que en conjunto muestran una sensibilidad diagnóstica de 95 %.<sup>69</sup> Nuevos alérgenos de *Vespula vulgaris* han sido identificados e incluyen fosfolipasa A1 (Ves v 1), hialuronidasa (Ves v 2) y antígeno 5 (Ves v 5).<sup>50</sup> Los determinantes de carbohidratados de reactividad cruzada están presentes en el veneno de los himenópteros, especialmente en el veneno de las abejas, y son causa importante de reactividad cruzada entre los distintos insectos. Las especies de polistes son muy comunes en el sur de Europa, si bien se están extendiendo por todo ese continente. El veneno de polistes europeo ha mostrado diferencias significativas con el de especies americanas.<sup>69</sup> La inmunoterapia con veneno es el único tratamiento modificador de la enfermedad que aborda la causa de la reacción anafiláctica. Ha demostrado ser muy eficaz para inducir la tolerancia, con una tasa de protección que oscila entre 75 y 98 %.<sup>66,70</sup>

## 4. Diagnóstico de la anafilaxia

### 4.1 Sospecha clínica

Debe sospecharse anafilaxia cuando aparece de manera aguda (en minutos o pocas horas) un síndrome rápidamente progresivo que afecta la piel o las mucosas, o a ambas y que se acompaña de compromiso respiratorio o circulatorio (cuadro 2, criterio 1) (D).<sup>19</sup> Como la mayoría de las anafilaxias cursa con síntomas cutáneos (> 80 %),<sup>8,9,48,71</sup> con este criterio podría identificarse al menos 80 % de las anafilaxias, sin embargo, existen presentaciones menos típicas que no están incluidas, como las anafilaxias que cursan sin afectación cutánea (hasta 20 %) y las que producen exclusivamente hipotensión.<sup>48,71</sup> También se ha descrito que las manifestaciones digestivas se asocian con

**Cuadro 2. Criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia**

La anafilaxia es muy probable cuando se cumple uno de los tres criterios siguientes:

1. Inicio agudo (minutos a horas) de un síndrome que afecta piel o mucosas (por ejemplo, urticaria generalizada, prurito, eritema, rubor o sofoco, edema de labios, úvula o lengua), junto con al menos uno de los siguientes:
  - a. Compromiso respiratorio (por ejemplo, disnea, sibilancias, estridor, disminución del flujo espiratorio pico, hipoxemia)
  - b. Descenso de la presión arterial o síntomas asociados de disfunción orgánica (por ejemplo, hipotonía, síncope, incontinencia)
3. Aparición rápida (minutos a algunas horas) de dos o más de los siguientes síntomas tras la exposición a un alérgeno potencial para ese paciente:
  - a. Afectación de piel o mucosas
  - b. Compromiso respiratorio
  - c. Descenso de la presión arterial o síntomas asociados de disfunción orgánica
  - d. Síntomas gastrointestinales persistentes (por ejemplo, dolor abdominal cólico, vómitos)
5. Descenso de la presión arterial en minutos o algunas horas tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente:
  - a. Lactantes y niños: presión arterial baja o descenso superior a 30 % de la sistólica\*
  - b. Adultos: presión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg o descenso superior a 30 % respecto a la basal

\*Presión arterial sistólica baja en la infancia: < 70 mm Hg de 1 mes a 1 año de edad; (< 70 mm Hg + [2 × edad]) de 1 a 10 años; < 90 mm Hg de 11 a 17 años (D). Adaptación de referencia 19.

mayor gravedad de la anafilaxia.<sup>72</sup> Por último, es importante tener en cuenta que la concurrencia de una exposición a un alérgeno potencial o conocido para el paciente apoya el diagnóstico. Por todo ello, se establecieron los criterios 2 y 3 de sospecha indicados en el cuadro 2.<sup>19</sup> Si bien con ellos se espera identificar más de 95 % de las anafilaxias, son necesarios estudios prospectivos multicéntricos para establecer su sensibilidad.

Cuando existe afectación cardiovascular con hipotensión se habla de choque anafiláctico.

La dificultad en el diagnóstico de la anafilaxia estriba en que no hay un conjunto de signos o síntomas patognomónicos, lo que sí es típico es que se produzca una rápida progresión de la gravedad o de la intensidad de los síntomas, característica válida para niños y adultos. Hay síntomas o signos de alta sospecha, como el prurito palmo-plantar o genital. Los niños son menos proclives a manifestar compromiso circulatorio, en cambio, los síntomas respiratorios y los digestivos son predominantes en un porcentaje similar y también son los que más se asocian entre sí.<sup>72,73</sup> En ocasiones, el diagnóstico de anafilaxia en los niños puede pasar desapercibido debido a las limitaciones en la comunicación; si el paciente presenta urticaria y angioedema el diagnóstico es claro, pero si los síntomas principales son dolor abdominal, vómitos o dificultad respiratoria puede existir confusión y retrasar el tratamiento.<sup>9,74</sup> En la sospecha clínica hay que tener en cuenta que la alergia alimentaria es la causa más frecuente de anafilaxia en los niños<sup>75</sup> y que la atopia aumenta el riesgo de anafilaxia.<sup>76</sup>

Los cofactores aumentan el riesgo de que ocurra una reacción alérgica o de que su gravedad sea mayor. Estos cofactores incluyen el ejercicio, la fiebre, la infección aguda, el estado premenstrual y el estrés emocional. Los antiinflamatorios y el alcohol también parecen aumentar algunas de las reacciones alérgicas a los alimentos.<sup>77</sup> Las anafilaxias inducidas por el ejercicio y por el ejercicio dependiente de alimentos se observan con mayor frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes.<sup>78</sup>

## 4.2 Evaluación de la gravedad de la reacción

La gravedad de la anafilaxia se relaciona con la rapidez en la progresión de los síntomas, con el tipo de antígeno y su vía de entrada y con los órganos afectados. Factores propios del paciente como la edad avanzada, la presencia de enfermedad respiratoria (especialmente asma) o cardiovascular, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con betabloqueantes y la mastocitosis de base se han asociado con reacciones graves y mayor mortalidad.<sup>19,48,71,79, 80,81,82,83</sup> Las anafilaxias más graves son las que presentan hipoxia, hipotensión y compromiso neurológico.<sup>48</sup> Por lo tanto, en la evaluación inmediata del paciente con anafilaxia es fundamental seguir los protocolos ABCDE del European Resuscitation Council,<sup>84,85</sup> que permiten evaluar la situación respiratoria y cardiovascular y el estado de conciencia del paciente.

La *anafilaxia grave* se define por la presencia de cianosis, saturación de O<sub>2</sub> ≤ 92 % (≤ 95 % en los niños), hipotensión, confusión, hipotonía, pérdida de consciencia o incontinencia. En la anafilaxia moderada, los signos o síntomas sugieren afectación respiratoria, cardiovascular o gastrointestinal, como disnea, estridor, sibilancias, náuseas, vómitos, mareo, sudoración, opresión torácica, sensación de garganta ocupada o dolor abdominal. Las manifestaciones cutáneas (eritema, urticaria, angioedema) no se consideran criterios de gravedad.<sup>71</sup>

El sistema ABCDE<sup>85</sup> es una forma racional para establecer una gradación eficaz de los síntomas, que permite evaluar fácilmente la gravedad y la rapidez de la evolución. Los criterios diagnósticos principales son:

1. Comienzo brusco y rápida progresión de los síntomas.
2. Dificultad respiratoria alta (A) o baja (B) o problemas circulatorios (C).
3. Desorientación o inquietud o gran malestar o mareo (D)
4. Concomitancia con signos en la piel o las mucosas (E), como eritema, prurito, edema, máculas.

Otros signos acompañantes muy frecuentes son náuseas, vómitos, dolor abdominal cólico e incontinencia.

En los niños menores de dos años son frecuentes el decaimiento y el llanto. En los mayores de esa edad, principalmente si son asmáticos, suele iniciarse tos persistente que progresa a ronquera y sibilancias. La afectación respiratoria (laríngea o bronquial) es la que confiere gravedad a las anafilaxias en la infancia.

## 4.3 Diagnóstico diferencial

Generalmente el diagnóstico de anafilaxia es fácil de sospechar, en especial si las manifestaciones cutáneas están presentes y existe el antecedente inmediato de administración de un fármaco o exposición a un alérgeno. Sin embargo, cuando no hay manifestaciones cutáneas o se produce un colapso vascular aislado y no pueden obtenerse los antecedentes, es posible confundir la anafilaxia con otras enfermedades que cursan con afectación cardiovascular o respiratoria. En el cuadro 3 se resume el diagnóstico diferencial.<sup>48,86</sup>

En los niños deben considerarse situaciones graves como el choque séptico (fiebre, exantema purpúrico, palidez generalizada) y otras sin alto riesgo como la hipotonía tras un espasmo del sollozo o las crisis comiciales hipotónicas.

**Cuadro 3.** Diagnóstico diferencial de anafilaxia

Urticaria/angioedema	Otras causas de choque
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urticaria idiopática</li> <li>• Déficit de C1 inhibidor hereditario o adquirido</li> <li>• Angioedema por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Séptico, cardiogénico, hemorrágico</li> </ul>
Enfermedades que simulan edema de la vía respiratoria alta	Distrés respiratorio agudo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones distónicas por metoclopramida, proclorperazina o antihistamínicos</li> <li>• Reflujo esofágico agudo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asma</li> <li>• Embolia pulmonar aguda</li> <li>• Crisis de pánico</li> <li>• Globo histérico</li> <li>• Laringoespasma</li> <li>• Disfunción de cuerdas vocales</li> <li>• Aspiración de cuerpo extraño en niños</li> </ul>
Síndromes que cursan con eritema o flushing	Miscelánea
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoide</li> <li>• Posmenopáusico</li> <li>• Inducido por alcohol</li> <li>• Carcinoma medular de tiroides</li> <li>• VIPomas</li> <li>• Síndrome del hombre rojo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones vasovagales</li> <li>• Escombroidosis</li> <li>• Síndrome del restaurante chino</li> <li>• Reacciones por sulfitos</li> <li>• Enfermedad del suero</li> <li>• Feocromocitoma</li> <li>• Síndrome de hiperpermeabilidad capilar generalizado</li> <li>• Enterocolitis inducida por proteínas</li> </ul>
Síndromes neurológicos	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epilepsia</li> <li>• Accidente cerebrovascular</li> </ul>	

#### 4.4 Pruebas de laboratorio

La prueba de laboratorio para apoyar el diagnóstico clínico de anafilaxia es la determinación de las concentraciones plasmáticas de histamina y triptasa total. Incluso en las condiciones más óptimas, los valores de la histamina y de la triptasa pueden ser normales, lo cual no es infrecuente en la anafilaxia por alimentos. En este caso, parece que la implicación de los basófilos en la reacción es más importante que la de los mastocitos.<sup>19,87</sup> También pueden ser normales en ausencia de hipotensión y en pacientes pediátricos.

Los valores de histamina en sangre alcanzan un pico entre los cinco y 10 minutos del comienzo de los síntomas de la anafilaxia y disminuyen a los 60 minutos como consecuencia de su rápido metabolismo por las enzimas N-metiltransferasa y diamino oxidasa, lo que hace prácticamente imposible su utilización en la práctica clínica habitual. Las cifras elevadas se correlacionan con la anafilaxia mejor que la triptasa sérica total. La medición del metabolito de la histamina en una muestra de orina de 24 horas puede ser de utilidad.<sup>88</sup>

En la actualidad, la medición de la triptasa sérica es la prueba más útil para el diagnóstico de anafilaxia.<sup>89</sup> Debe solicitarse sistemáticamente ante la sospecha clínica de

anafilaxia, de forma similar a como se realiza una curva enzimática de sospecharse un infarto de miocardio. Puede elevarse en muestras obtenidas entre 15 y 180 minutos (tres horas) después del comienzo de los síntomas. Se aconseja la extracción de un mínimo de tres muestras seriadas, ya que mejora la sensibilidad y especificidad de la prueba.<sup>90</sup>

- La primera tras la instauración del tratamiento.
- La segunda aproximadamente a las dos horas desde el comienzo de la crisis.
- La tercera a partir de las 24 horas para tener un nivel basal del paciente, ya que los valores normales suelen recobrase entre seis y nueve horas tras la reacción o a partir de suero basal (por ejemplo, muestras congeladas para estudio).

La muestra debe recogerse en un tubo vacío o con coagulante, indicado para la obtención de suero (bioquímica general). Debido a la alta estabilidad de la triptasa, puede almacenarse temporalmente en el frigorífico hasta el procesamiento de la muestra. La extracción de muestras nunca debe retrasar la instauración del tratamiento.

En un estudio realizado en 126 individuos sanos, con edades entre 12 y 61 años, la concentración media de triptasa total en suero o plasma determinada mediante fluoroenzimoinmunoanálisis (UniCAP™, Thermo Fisher) fue de 3.8 µg/L y de 11.4 µg/L en percentil 95, con valor máximo de 13.5 µg/L. Por lo tanto, en la mayoría de los centros se considera el valor de 11.4 µg/L como límite superior en la población sana. No se ha definido los límites de elevación de la triptasa sérica que permitan establecer el diagnóstico de anafilaxia, si bien en diversas investigaciones se han propuesto diferentes puntos de corte.<sup>90,91,92</sup> Se considera que una elevación de al menos dos veces el valor basal es indicativa de anafilaxia, incluso sin superar el valor de 13.5 µg/L.<sup>91</sup> Los lactantes pueden tener valores altos sin que sean patológicos.<sup>93</sup> Por último, está indicada su medición en medicina legal para estudios *post mortem*.<sup>87</sup>

En una encuesta realizada entre los representantes de las diferentes sociedades nacionales de alergia de América Latina, se identificó que la cuantificación de la triptasa sérica no está disponible de forma generalizada; solo en la mitad de los 10 países participantes es posible realizar dicha prueba y en algunos su uso está limitado a protocolos de investigación o a centros privados.<sup>6</sup>

También se ha descrito el aumento del leucotrieno E4 en orina en las primeras tres horas de la anafilaxia, detectable durante las seis horas posteriores.<sup>94</sup>

El factor activador de plaquetas (PAF, *platelet-activating factor*), mediador derivado de los fosfolípidos, también está implicado en los cuadros de anafilaxia, ocasionando aumento de la permeabilidad vascular, colapso circulatorio, disminución del gasto cardíaco, así como otros efectos biológicos. Es metabolizado, por acción de la PAF acetiltransferasa, a lyso-PAF. Los pacientes con déficit de la enzima están predispuestos a presentar cuadros más graves de anafilaxia.<sup>95,96</sup>

En un futuro, otros marcadores de actividad de mastocitos y basófilos, como la β-triptasa madura, la carboxipeptidasa A3 del mastocito, las quimasas y el factor de activación de plaquetas, o un panel con estos marcadores en conjunto, podrán ser de utilidad.<sup>97,98</sup>

#### 4.5 Guías de práctica clínica

Las guías de práctica clínica han demostrado ser una herramienta eficaz para incrementar el conocimiento acerca de la anafilaxia entre los médicos que la deben diag-

nosticar y tratar, así como para mejorar su manejo por parte de estos profesionales. Sin embargo, para aumentar su utilidad, las guías deben adaptarse a los recursos disponibles en cada país. Además, su uso será mayor si están redactadas en los idiomas locales.<sup>11,99,100</sup>

En una encuesta sobre los recursos para el manejo de la anafilaxia disponibles en diferentes países latinoamericanos, solo 50 % disponía de guías de actuación en anafilaxia, mientras que el resto recurría a guías internacionales o protocolos locales.<sup>6</sup>

## 5. Tratamiento de reacción anafiláctica

El reconocimiento oportuno de anafilaxia y la implementación del tratamiento adecuado es crucial para disminuir la mortalidad y complicaciones relacionadas con este evento. Es frecuente que no se logre identificar el cuadro clínico y, por lo tanto, no se realice el diagnóstico y la administración de medicamentos indicados. La mayoría de los eventos de anafilaxia no son atendidos por alergólogos sino por personal de primer contacto de salud, por lo que es de gran importancia que este se encuentre capacitado para actuar.<sup>6</sup>

Los errores más frecuentes en el tratamiento de anafilaxia observados en servicios de urgencias en Latinoamérica se describen en el cuadro 4.<sup>24</sup>

Un evento de anafilaxia es una urgencia, por lo que se debe hacer énfasis en el abordaje y tratamiento, papel de la adrenalina, importancia de evitar la exposición o contacto con el agente desencadenante, seguimiento de protocolos e implementación de medidas preventivas para disminuir el riesgo de un nuevo episodio en el futuro.<sup>9</sup> Además, es muy importante que los pacientes permanezcan en observación por un periodo prudente, ya que aproximadamente 30 % puede presentar reacciones retardadas, algunas incluso más graves que las iniciales. Calva *et al.* reportaron 45 casos de anafilaxia, de los cuales 85 % permaneció en observación en el servicio de urgencias de tres a 12 horas; siete pacientes fueron hospitalizados y cuatro ingresados a terapia intensiva.<sup>101</sup>

**Cuadro 4.** Errores comunes en el tratamiento de anafilaxia

1. No seguir las recomendaciones de los lineamientos
2. Falta de reconocimiento de los factores de riesgo, factores exacerbantes y comorbilidades
3. No identificar la causa del episodio anafiláctico
4. Retardo en formular el diagnóstico
5. Falta de evaluación de la gravedad de la crisis
6. Ausencia de plan de diagnóstico y tratamiento
7. No solicitar ayuda
8. Retardo en el inicio del tratamiento
9. Tratamiento farmacológico incorrecto
10. Administración inadecuada de epinefrina
11. Ausencia de periodo prudente de observación tras el episodio
12. Falta de orientación al paciente al momento del egreso

Adaptada de referencia 24.

### 5.1 Medicamentos y equipamiento necesario

El personal de salud de todo centro de atención médica debe tener acceso a material necesario para llevar a cabo una resucitación cardiopulmonar y tratar una reacción anafiláctica. El paciente que ha sufrido un evento de anafilaxia debe ser monitorizado a la brevedad posible, vigilando las mediciones de pulsoximetría, presión arterial y electrocardiografía. En el cuadro 5 se encuentra el material necesario para el manejo de un paciente con anafilaxia.<sup>13</sup>

### 5.2 Atención a un paciente con sospecha de anafilaxia

Se debe identificar y reconocer la gravedad del paciente, solicitar ayuda ya que el tratamiento de un paciente con anafilaxia no debe realizarlo un solo profesional, seguir la secuencia ABCDE, administrar adrenalina y, posteriormente, asegurar el seguimiento por parte de alergólogo. La adrenalina debe administrarse siempre que se sospeche la presencia de anafilaxia, independientemente del tipo de paciente (por ejemplo, mujeres embarazadas, pacientes con enfermedad coronaria u otras enfermedades cardíacas, niños lactantes, ancianos, etcétera) y ámbito en el cuál ocurra el episodio (hogar, hospitalización, procedimiento quirúrgico, etcétera).

El paciente debe ser colocado en posición cómoda, en decúbito con las piernas elevadas para aumentar el retorno venoso, siempre y cuando no se presente dificultad respiratoria o vómito. Se debe siempre asegurar que se encuentre con la vía aérea permeable. Las mujeres embarazadas deben colocarse en decúbito lateral izquierdo para evitar compresión de la vena cava.<sup>13</sup>

### 5.3 Evitar exposición al alérgeno

Se debe suspender la administración de fármacos sospechosos como causantes de anafilaxia, evitar provocar vómito en los casos de causa alimentaria, retirar el aguijón posterior a la picadura de abeja y evitar materiales como látex, cuando se sospeche la implicación de este material.<sup>13</sup>

**Cuadro 5.** Material y medicamentos necesarios para el tratamiento de anafilaxia

1. Pulsoxímetro y tensiómetro
2. Torniquetes, jeringas y agujas intravenosas e intramusculares
3. Adrenalina solución inyectable (1 mg/mL o 1/1000)
4. Oxígeno suplementario
5. Material para administrar líquidos intravenosos
6. Material de intubación
7. Antihistamínicos intravenosos
8. Corticosteroides intravenosos
9. Vasopresores
10. Glucagón
11. Desfibrilador
12. Beta2-adrenérgicos inhalados
Adaptación de referencia 13

#### 5.4 Paro cardiorrespiratorio

Los signos y síntomas de alarma para progresión a paro cardiorrespiratorio son dificultad respiratoria (sibilancias, ronquera, taquipnea, estridor, cianosis), los vómitos persistentes, la hipotensión, las arritmias, síncope, el dolor torácico, la confusión, la somnolencia y el coma.<sup>13</sup> De presentarse un paro, la adrenalina debe administrarse por vía intravenosa y deben seguirse los protocolos de soporte cardiaco vital avanzado (ACLS, *advanced cardiac life support*).

#### 5.5 Medicamentos y algoritmo

Las Organización Mundial de la Salud clasifica a la epinefrina (adrenalina) como el medicamento esencial para el tratamiento de anafilaxia.<sup>102</sup> La adrenalina se encuentra disponible en ampollas de 1 mg/mL en todos los países. Debe ser inyectada vía intramuscular en la cara anterolateral del muslo, repitiendo la dosis entre los cinco y 15 minutos en caso de que la respuesta inicial no sea adecuada.<sup>103</sup>

El uso de adrenalina por vía intravenosa está indicado en pacientes que no responden a la inyección intramuscular repetida y reposición de volumen, individuos con hipotensión grave refractaria o síntomas de choque. Por tratarse de un fármaco con rango terapéutico tan estrecho, se debe contar con personal médico experimentado, en medio hospitalario y con estrecha monitorización cardíaca.<sup>13</sup>

Los dispositivos autoinyectores son idóneos para la administración por los propios pacientes o sus familiares, sin embargo, su disponibilidad está limitada a pocos países. En Latinoamérica, solamente Brasil y Argentina disponen de autoinyectores, porque su costo es elevado y no son subrogados por los sistemas públicos de atención a la salud.

En países como México, Venezuela, Colombia, El Salvador, Cuba, Panamá, Uruguay y República Dominicana se recomienda la utilización de la ampollas de adrenalina,<sup>6</sup> lo cual no resulta práctico ni seguro para el paciente, quien debe destaparla, envasarla en una jeringa y después administrársela por sí mismo en la dosis correcta.

Otra limitante importante es que la adrenalina no es administrada oportunamente en anafilaxia. En la encuesta latinoamericana en línea de anafilaxia, más de 90 % de los pacientes fue atendido en hospital, sin embargo, solamente 37.3 % fue tratado con adrenalina, mientras que 80.5 % recibió tratamiento con corticosteroides y 70.2 % con antihistamínicos.<sup>6</sup> En otro trabajo reciente, Jares *et al.*<sup>5</sup> reportaron 273 pacientes con anafilaxia por medicamentos, de los cuales solo 71 (27 %) recibieron manejo con adrenalina.

Cabe señalar que en varios hospitales latinoamericanos, el protocolo señala el uso de corticoides y antihistamínicos una vez se haya controlado el episodio inicial con adrenalina.

Aunque no hay evidencia científica adecuada de esta conducta, su uso empírico se basa en la prevención de reacciones retardadas (bifásicas). Los medicamentos y las dosis indicadas para el tratamiento de anafilaxia se describen en el cuadro 6. Los algoritmos de las figuras 1a, 1b y 2 representan el abordaje y tratamiento de pacientes con anafilaxia en el medio hospitalario, extrahospitalario y en niños.

Cuadro 6. Dosificación de los fármacos utilizados en anafilaxia

Adulto	Niños
Adrenalina intramuscular (muslo). Puede repetirse cada 5 a 15 minutos	
0.01 mg/kg, máximo 0.5 mg = 0.3-0.5 mg (solución 1/1000)	0.01 mg/kg, máximo 0.5 mg (solución 1/1000)
Sueroterapia	
Infusión rápida 1-2 L/hora	20 mL/kg cada 5-10 minutos
Infusión intravenosa de adrenalina	
Diluir 1 mg de adrenalina en 100 mL de solución salina fisiológica = 0.01 mg/mL (1/100 000)	Diluir 1 mg de adrenalina en 100 mL de solución salina fisiológica = 0.01 mg/mL (1/100 000)
Dosis de inicio: 0.5-1 mL/kg/hora (30-100 mL/hora), dosis máxima recomendada de 6 mL/kg/hora	Dosis: 0.1-1 µg/kg/minuto
Suspensión de la infusión: de forma progresiva. Vigilar recurrencias	Suspensión de la infusión: de forma progresiva. Vigilar recurrencias
Glucagón	
1-2 mg intravenosos/intramusculares en bolo en 5 minutos	20-30 µg/kg (máximo 1 mg); puede repetirse en 5 minutos
Atropina	
0.5-1 mg en bolo, hasta 3 mg	0.02 mg/kg
Dopamina	
2 ampollas (200 mg) en 100 mL de solución glucosada a 5 %	3 g × peso en kg = mg de dopamina a diluir en 50 mL de suero
	Administración: 1 mL/hora = 1 µg/kg/minuto
Dosis de mantenimiento: < 3 mL/hora efecto δ; 3-5 mL/hora efecto β <sub>1</sub> , > 5 mL/hora efecto α <sub>1</sub>	Dosis 5-20 µg/kg/minuto
Noradrenalina	
2 ampollas (10 mg) en 100 mL de solución glucosada a 5 %	Diluir 1 mg en 100 mL de solución glucosada 0.01 mg/mL
Dosis de mantenimiento: comenzar con 5 mL/hora y subir de 5 en 5 según respuesta	Dosis: 0.05-1 µg/kg/minuto

## 6. Fármacos y forma de administración

### 6.1 Adrenalina (epinefrina)

La adrenalina es el fármaco más eficaz para el tratamiento de la anafilaxia (B),<sup>15,20,102,104</sup> puede prevenir o revertir el broncoespasmo y el colapso cardiovascular. Debe administrarse de forma inmediata, ya que mejora la supervivencia.<sup>105,106,107</sup> Presenta un inicio de acción rápida y tiene una vida media corta, con un estrecho margen terapéutico-tóxico (cuadros 7 y 8) (B).

#### 6.1.1 Vías de administración

##### 6.1.1.1 Vía intramuscular

La vía intramuscular es la de elección para administrar la adrenalina en el tratamiento inicial de la anafilaxia en cualquier situación (B).<sup>108,109,110</sup> De esta forma se obtienen concentraciones plasmáticas más rápidas y altas que por la subcutánea y con mayor margen de seguridad que la administración intravenosa. El mejor sitio de administración es la

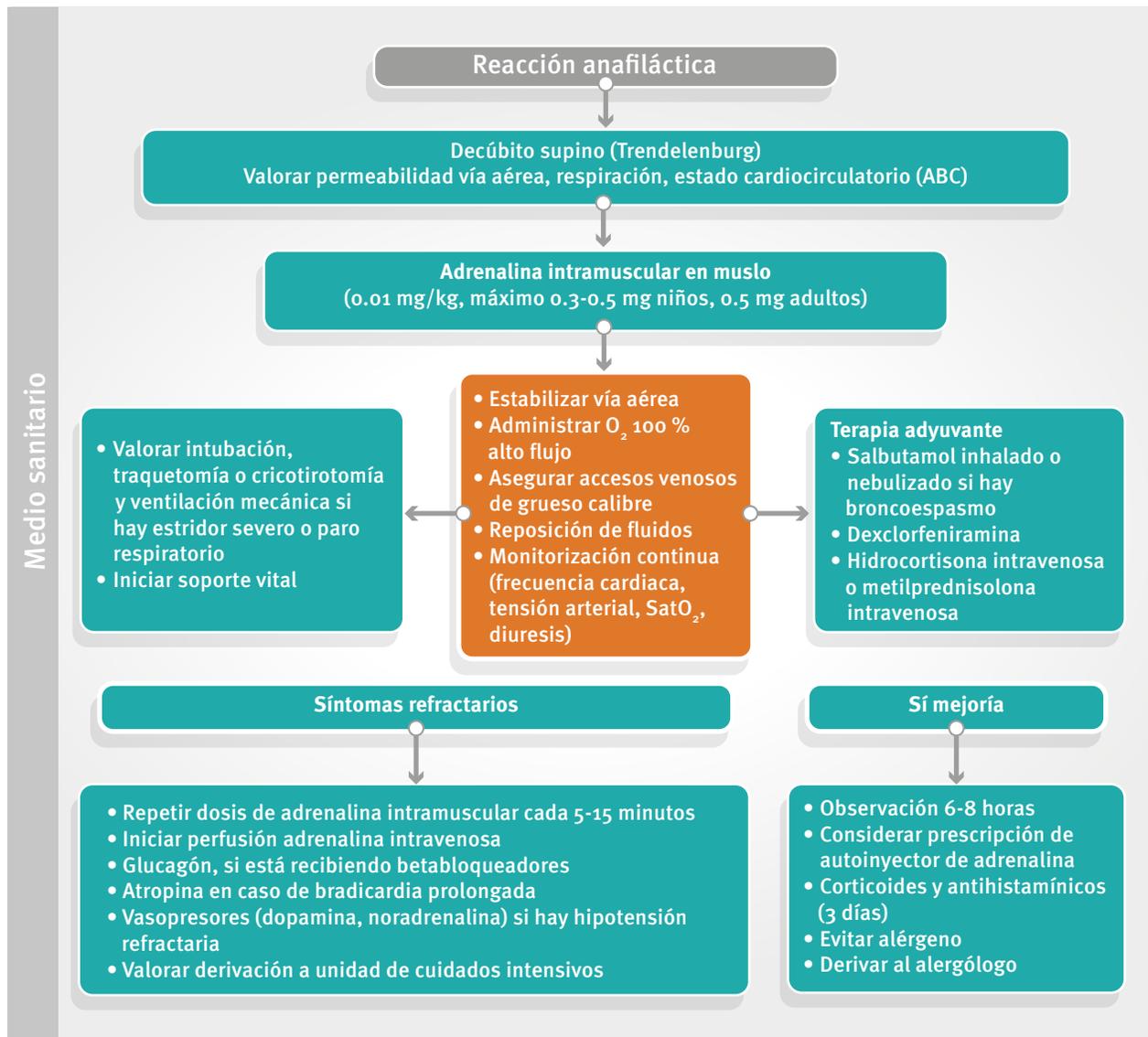


Figura 1a. Algoritmo de actuación en anafilaxia en medio sanitario.

región media de la cara anterolateral del muslo (B). El paciente debe ser monitorizado lo más pronto posible (frecuencia cardíaca, tensión arterial, electrocardiograma, saturación de oxígeno).

La dosis recomendada para adultos (1 mg = 1 mL de adrenalina en solución acuosa de 1 mg/mL, también etiquetada como 1/1000) es de 0.3 a 0.5 mg en dosis única.<sup>111</sup> El tratamiento puede repetirse cinco a 15 minutos según severidad del evento y tolerancia del paciente.

En lactantes y niños, la dosis recomendada es de 0.01 mg por kilogramo de peso, máximo 0.5 mg,<sup>15,104</sup> dosis que puede repetirse cada cinco a 15 minutos en caso de que fuera necesario.

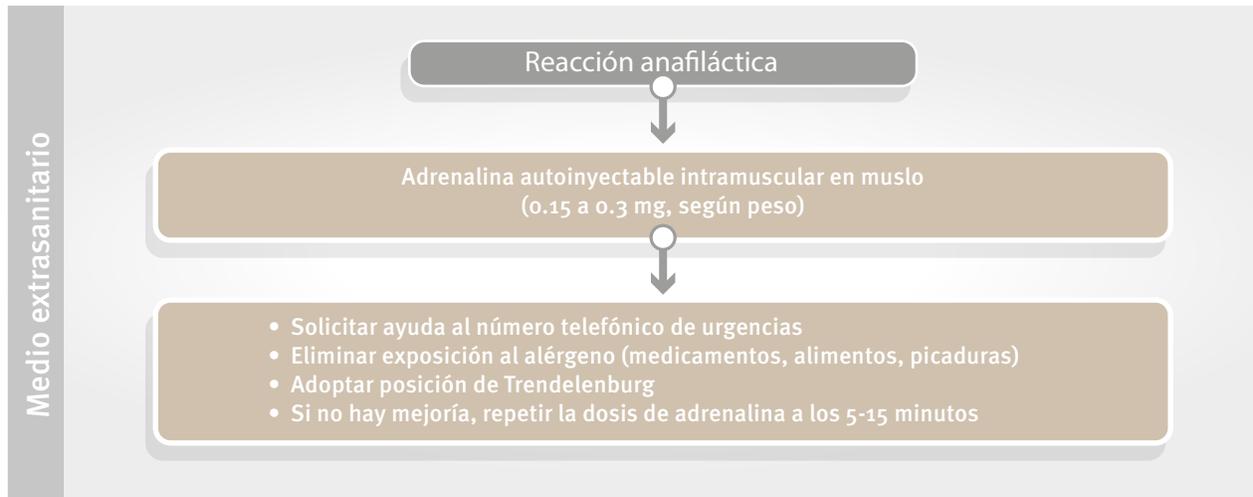


Figura 1b. Algoritmo de actuación en anafilaxia en medio extrahospitalario.

#### 6.1.1.2 Vía intravenosa

No existen estudios de alta calidad sobre el uso generalizado de la adrenalina intravenosa en la anafilaxia.<sup>112</sup> Por esta vía, solo debe ser aplicada por personal médico experimentado, en el medio hospitalario y con estrecha monitorización cardíaca. Presenta un mayor riesgo de efectos adversos graves (taquiarritmias, isquemia miocárdica) que la administración intramuscular debido a la dosificación inadecuada o la posible potenciación de sus efectos por otros fármacos que el paciente esté recibiendo (B).<sup>104</sup> Únicamente estará indicada la vía intravenosa en caso de paro cardíaco o en pacientes hipotensos que no responden a la reposición de volumen intravenoso y múltiples dosis intramusculares de adrenalina (B).<sup>102,113,114,115</sup>

Para su administración intravenosa hay que conseguir una dilución de 1/100 000 (diluir una ampolla de adrenalina de 1 mg/mL, también etiquetada como 1/1000, en 100 mL de solución salina a 0.9 %, lo que da 0.01 mg/mL); en los adultos, la dosis inicial es de 0.5 a 1 mL por kilogramo de peso por hora en función de la gravedad del cuadro (cuadro 9).

En lactantes y niños, la dosis es de 0.01-0.05 mL/kg, la dosis puede ser repetida cada 20 a 30 minutos en función de la gravedad del cuadro (B).<sup>116,117</sup>

#### 6.1.1.3 Otras

La vía intraósea puede ser una alternativa en ausencia de acceso intravenoso en niños.

La adrenalina en vía subcutánea o inhalada no están indicadas. La excepción es la presencia de estridor por edema laríngeo, situación en la que podría ser útil la adrenalina en nebulización en adición a la adrenalina intramuscular.<sup>15,72</sup>

### 6.1.2 Adrenalina en situaciones especiales

La adrenalina es el tratamiento de elección en anafilaxia<sup>107,118</sup> y no existen contraindicaciones absolutas para su uso. Presentan mayor riesgo de efectos adversos los siguientes pacientes:

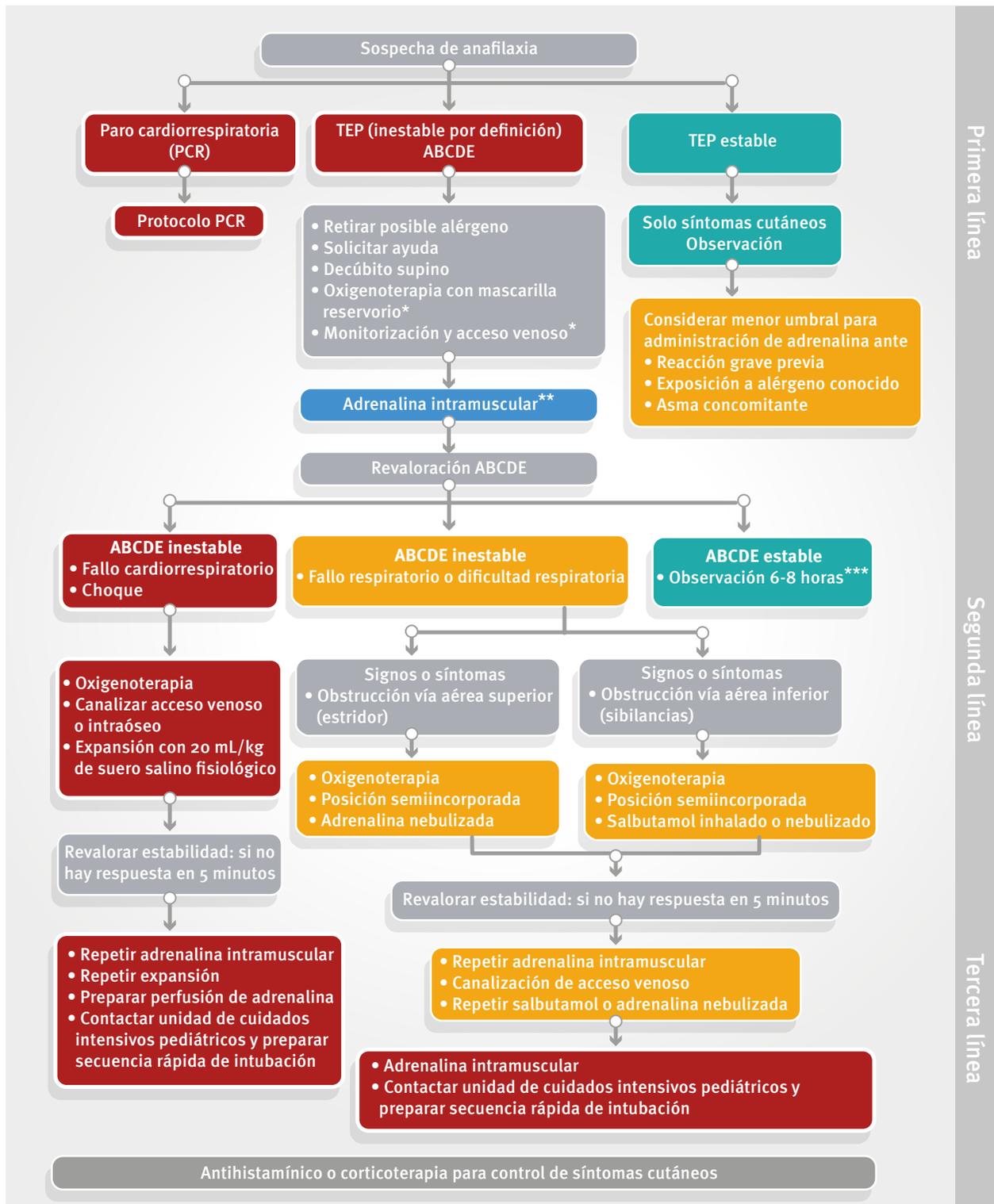


Figura 2. Algoritmo de actuación en anafilaxia en niños. TEP = triángulo de evaluación pediátrica: apariencia, respiración, circulación.

\*Si atiende personal sanitario. \*\*Usar autoinyector en un contexto extrasanitario. \*\*\*Observación más prolongada si se presenta anafilaxia de mayor gravedad.

**Cuadro 7.** Efectos terapéuticos de la adrenalina

Agonista sobre los receptores $\alpha$ 1-adrenérgicos	Aumenta la vasoconstricción y resistencia vascular periférica
Agonista sobre los receptores $\beta$ 1-adrenérgicos	Efecto inotrópico y cronotrópico positivo
Agonista sobre los receptores $\beta$ 2-adrenérgicos	Incrementa la broncodilatación
	Disminuye la liberación de sustancias proinflamatorias de mastocitos y basófilos

- Ancianos o personas con enfermedades asociadas (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica, hipertensión arterial, hipertiroidismo, cirugía intracraneal reciente, aneurisma aórtico).<sup>119</sup>
- Pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa, que bloquean el metabolismo de la adrenalina.
- Pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos, que prolongan la vida media de la adrenalina por lo que aumentan la posibilidad de efectos adversos.
- Pacientes en tratamiento con betabloqueadores, aminofilina, salbutamol intravenoso y otros fármacos vasoconstrictores o arritmogénicos.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes con intoxicación por cocaína o anfetaminas.

En estos casos debe monitorizarse exhaustivamente al paciente y vigilar posibles signos de toxicidad, utilizando siempre la dosis mínima efectiva.

### 6.1.3 Autoinyectores de adrenalina

Los pacientes con riesgo a reacciones de anafilaxia deben portar consigo autoinyectores de adrenalina, con el fin de utilizarlos en eventualidades. Si no se disponen de autoinyectores en el país, deberá plantearse la prescripción de adrenalina en ampollas, jeringas y agujas intramusculares (véase apartado 7.5). Utilizados precozmente, se ha descrito una disminución en la necesidad de otros tratamientos (corticosteroides, antihistamínicos, broncodilatadores inhalados), así como una disminución en la necesidad de hospitalizaciones para el control del episodio<sup>120</sup> y una reducción en la tasa de aparición de reacciones bifásicas. Existen seis indicaciones absolutas para que el paciente porte este tipo de dispositivo, así como otros cuatro escenarios en los que también se aconseja su prescripción según consensos de expertos<sup>15</sup> (cuadro 10).<sup>121,122,123,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133,134,135,136</sup>

Aunque no hay datos que ayuden a decidir el número de autoinyectores que debería prescribirse a un determinado paciente, el porcentaje de pacientes que requieren una segunda o tercera dosis de adrenalina es alto, 15 a 32 % dependiendo de las publicaciones,<sup>15,137,138,139</sup> por lo que en ocasiones es aconsejable prescribir y que el paciente porte consigo dos autoinyectores, en caso de coexistencia de asma bronquial o si se trata de anafilaxia ocupacional.<sup>140</sup> En el cuadro 11 se presentan las indicaciones sugeridas para la prescripción de un segundo autoinyector.

**Cuadro 8.** Efectos adversos de la adrenalina

Frecuentes y transitorios (pueden aparecer con dosis terapéuticas)	Ansiedad, mareos, miedo, cefalea, palpitaciones, palidez, temblores
Raros (más frecuentes en sobredosis, uso concomitante con otros fármacos y con comorbilidad asociada)	Arritmias ventriculares, isquemia miocárdica, edema pulmonar, crisis hipertensiva, hemorragia intracraneal

A la fecha de elaboración de esta guía, en muy pocos países de América Latina se dispone de autoinyectores de adrenalina y solo en presentaciones de 0.15 y 0.30 mg en Argentina y Brasil; en 20 % de los países restantes pueden ser conseguidos de manera privada sin subvención por los organismos de salud pública correspondientes.

Para los niños de 10 a 25 kg (22 a 55 libras) se recomiendan los autoinyectores de 0.15 mg y para aquellos con un peso mayor de 25 kg, el autoinyector de 0.3 mg.<sup>136</sup> Los autoinyectores para aplicación en pacientes adultos existen en presentación de 0.5 mg.

El paciente que ha requerido un autoinyector de adrenalina debe acudir inmediatamente a la unidad de urgencias médicas para ser evaluado.<sup>19</sup> Los profesionales de la salud, además de realizar un correcto reconocimiento y un adecuado manejo de la anafilaxia,<sup>15,141,142</sup> deben conocer sobre la utilización de este tipo de sistema de autoinyección, ya que estudios recientes afirman que la mayoría de individuos con anafilaxia son atendidos por profesionales no alergólogos y si no se dispone de otro tipo de preparado de adrenalina para el manejo de una reacción en curso, el personal de salud tendrá que utilizar este sistema autoinyectable si es el único disponible.

Además, está normado el entrenamiento regular de los familiares y personas que convivan con los pacientes, así como de ellos mismos y de padres, cuidadores y profesores si se trata de niños,<sup>143,144,145</sup> para disminuir la alta resistencia a la utilización de la adrenalina en los casos que la ameritan, como reflejan los datos obtenidos en el Registro de Anafilaxia en América de 2011 y 2012,<sup>8,9</sup> y en el artículo “Manejo de la anafilaxia en América Latina: situación actual”, publicado en 2017.<sup>6</sup>

La carencia de autoinyectores es una importante limitación para la óptima utilización de la adrenalina para el autotratamiento de crisis anafilácticas por parte de los pacientes y sus cuidadores.

En áreas donde sea imposible obtener autoinyectores de adrenalina se debe entrenar al paciente, familiares o cuidadores en la correcta aplicación y dosificación de la adrenalina mediante ampollas y las correctas jeringuillas para su administración intramuscular, para lo cual debe ser entregado un detallado instructivo con los pasos por seguir (véase apartado 5.5). Esta opción puede considerarse una medida que puede evitar un desenlace fatal por anafilaxia.

La adrenalina, ya sea en autoinyector o ampolla, deberá ser almacenada en un lugar fresco y alejado de la luz para evitar la oxidación, la cual puede ser evidenciada con el cambio de la coloración cristalina. También es importante confirmar que la adrenalina tenga fecha de expiración prolongada.

Cuadro 9. Infusión intravenosa de adrenalina en la anafilaxia

**Preparación**

- Monitorizar signos vitales previo a iniciar la administración
- Utilizar una vía de grueso calibre
- Diluir 1 mg de adrenalina en 100 mL de solución salina a 0.9 % = 0.01 mg/mL (1/1000 000)
- Administrar 1 mL/kg/hora, equivalente a 0.01 mg/kg/hora (0.17 µg/kg/minuto)

**Dosis de Inicio**

- Iniciar con 0.5-1 mL/kg/h (30-100 mL/h en adultos) en función de la gravedad
- Modificar dosis según la respuesta, con el objetivo de utilizar la dosis mínima efectiva
- La aparición de taquicardia, temblor, o palidez con tensión arterial normal o aumentada es signo de toxicidad: reducir o suspender infusión
- La dosis máxima recomendada es 6 mL/kg/hora

**Suspensión de la Infusión**

- El cese debe ser lo más pronto posible para evitar la toxicidad. Cuando se resuelva la reacción, disminuir la dosis a la mitad y observar respuesta
- A los 60 minutos de la resolución, disminuir progresivamente hasta suspender infusión y observar la aparición de recurrencias.

## 6.2 Broncodilatadores

Los broncodilatadores betaadrenérgicos deben utilizarse siempre que el paciente presente broncoespasmo durante un episodio de anafilaxia (B);<sup>20,104,113,114,132,146,147,148</sup> además, están indicados en el tratamiento del broncoespasmo resistente a adrenalina.<sup>104,149</sup> Inicialmente se usará salbutamol por vía inhalada (inhalador dosificador más cámara, cuatro a seis inhalaciones cada 10 minutos) o en nebulización (2.5 a 5 mg diluidos en 3 mL de solución salina a 0.9 %).<sup>104</sup> Puede repetirse entre los 30 y 60 minutos, de ser necesario. La vía parenteral se reserva para cuando no puede utilizarse vía inhalada, en pacientes con ventilación mecánica y los que no responden al tratamiento inhalado. Se administrarán 250 µg (4 µg/kg) vía intravenosa o 500 µg (8 µg/kg) vía intramuscular o subcutánea. La asociación con bromuro de ipratropio (0.5 mg) puede ser útil en pacientes con broncoespasmo.

## 6.3 Glucagón

Los pacientes que reciben betabloqueantes pueden ser resistentes al tratamiento con adrenalina y desarrollar hipotensión refractaria y bradicardia prolongada. En estos casos, el glucagón está indicado debido a que su acción inotrópica y cronotrópica no está mediada por los receptores betaadrenérgicos; la adenilciclasa es activada directamente y puede revertir la hipotensión refractaria y el broncoespasmo asociado con la anafilaxia (B).<sup>104,150,151</sup>

También puede plantearse su uso en pacientes cardiopatas en quienes la utilización de adrenalina pueda conllevar alto riesgo. Debe administrarse 1 a 2 mg (hasta un

**Cuadro 10.** Indicaciones para la prescripción de adrenalina autoinyectable

Recomendación	Grado de evidencia	Grado de recomendación	Referencias
<b>Indicación absoluta</b>			
Anafilaxia previa por alimentos, látex o inhalantes	IV	C	121, 122
Anafilaxia previa inducida por ejercicio	IV	C	123
Anafilaxia idiopática previa	IV	C	124
Coexistencia de asma inestable o moderado-grave persistente y alergia a alimentos*	IV	C	125, 126, 127
Alergia a venenos en adultos con reacciones sistémicas previas (que no estén en mantenimiento con inmunoterapia con veneno) y niños con reacciones sistémicas con afectación diferente a la cutaneomucosa	IV	C	125, 127, 128, 129
<b>Considerar prescripción de un inyector (en especial si hay más de una de la siguientes condiciones)</b>			
Reacción previa leve o moderada con cacahuetes (manís) o frutos secos	IV	C	130, 131, 132
Adolescente o adulto joven con alergia a alimentos	IV	C	83, 133, 134, 135, 136
Reacción previa leve o moderada a alimentos, venenos, látex o inhalantes y alejado de asistencia médica	V	D	136 consenso de expertos
Reacción alergia leve o moderada con trazas de alimento	V	D	81, 132, 133, 134, 135, 136

Adaptación de referencia 15

máximo de 5 mg) en los adultos y en los niños, 20 a 30 µg/kg (hasta máximo 1 mg) por vía intravenosa o intramuscular, que puede repetirse en cinco minutos o ser seguidos por una infusión a un ritmo de cinco a 15 µg/minuto. Los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas y los vómitos, por lo que será importante la protección de la vía aérea.<sup>51,102,113,114,115,147,152,153,154</sup>

#### 6.4 Atropina y fármacos vasopresores

La atropina está indicada para bradicardia prolongada. Se administra 0.5 a 1 mg en forma intravenosa en bolos, que puede repetirse hasta alcanzar 3 mg. En los niños, la dosis es de 0.02 mg/kg.<sup>137</sup> En pacientes con hipotensión resistente a pesar de la administración de adrenalina intramuscular y la reposición de volumen, está indicada la infusión de vasopresores como la dopamina.<sup>102,113,114,155,156</sup>

## 7. Alta de urgencias y seguimiento

### 7.1 Alta hospitalaria

Los pacientes en quienes se ha establecido diagnóstico o sospecha de reacción anafiláctica deben ser observados durante al menos seis a ocho horas tras la resolución de la reacción (D),<sup>84,157</sup> mientras que los que presenten síntomas resistentes o reacciones graves lo serán por 12 a 24 horas, especialmente en las siguientes situaciones:<sup>84,86</sup>

- Antecedentes de reacciones anafilácticas bifásicas.
- Ubicación del paciente en áreas donde el acceso a urgencias es difícil.
- Anafilaxia idiopática grave de instauración lenta.
- Reacciones en individuos con asma grave previa o manifestaciones graves de broncoespasmo severo.
- Reacciones en las que el contacto con el alérgeno pueda proseguir.
- Reacciones que sucedan a horas avanzadas del día o cuando no pueda garantizarse un adecuado control si hay deterioro de la condición clínica.
- Hipotensión.

## 7.2 Historia detallada de la reacción y control evolutivo

El informe de alta constituye un documento fundamental mediante el cual el paciente, su médico de familia o el especialista reciben información médica de lo acontecido en el enfermo durante su estancia hospitalaria. Además, es en ese momento cuando el paciente y sus familiares pueden dar la información necesaria para descubrir el posible agente etiológico.<sup>158</sup>

## 7.3 Planes de gestión de la anafilaxia

Tras ser atendidos, a todos los pacientes que hayan presentado un episodio de anafilaxia se les deberá entregar un informe de alta que incluya las medidas de evitación de alérgenos (cuando sea posible) y las instrucciones de cuándo y cómo utilizar el autoinyector de adrenalina. Además, deberán ser derivados a unidades de alergología para investigar posibles factores desencadenantes, evaluar y, cuando sea posible, establecer medidas para minimizar el riesgo de reacciones adicionales, y asegurar que ellos y sus cuidadores están perfectamente equipados y capacitados para manejar las posibles reacciones posteriores que puedan producirse. Proporcionar información y contacto de asociaciones o grupos de pacientes constituye una acción de refuerzo en el control de la enfermedad.

El informe de alta es el documento fundamental mediante el cual el paciente, su médico de familia o el especialista reciben información médica del episodio sufrido y de las actuaciones y los tratamien-

**Cuadro 11.** Indicaciones sugeridas para prescribir un segundo autoinyector de adrenalina

Indicación	Grado de evidencia	Grado de recomendación	Referencias
Coexistencia de asma inestable o moderada-grave persistente y alergia a alimentos	IV	C	138
Coexistencia de enfermedad mastocitaria o triptasa sérica basal elevada	IV	C	122, 123
Falta de acceso rápido a asistencia médica para tratar un episodio de anafilaxia debido a barreras geográficas o idiomáticas	V	D	Consenso de expertos
Requerimiento previo de más de una dosis de adrenalina antes de llegar al hospital	V	D	Consenso de expertos
Reacción anafiláctica previa casi mortal	V	D	Consenso de expertos
Dosis del autoinyector disponible muy inferior a la calculada por el peso del paciente	V	D	Consenso de expertos

Adaptación de referencia 15

tos efectuados hasta su resolución. Los estudios han demostrado que después de haber presentado un evento anafiláctico, las reacciones accidentales son menos comunes si se establece un plan de gestión personalizado, al menos en los niños con alergia al cacahuate o a los frutos secos.<sup>135,159</sup> Los planes de gestión de la anafilaxia deben utilizarse para la orientación diagnóstica y facilitar el reconocimiento y el tratamiento de las reacciones posteriores y deben actualizarse periódicamente (C)<sup>160,161</sup> (cuadro 12).

Para una mejor valoración posterior del cuadro de anafilaxia e identificación de su origen etiológico, es necesario que en el informe de alta se hagan constar los siguientes aspectos:<sup>162</sup>

- Hora en que ocurrió la reacción.
- Síntomas y signos pormenorizados y secuencia temporal.
- Constantes biológicas (presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, etcétera).
- Exploración física detallada (cutánea, respiratoria, cardiovascular y neurológica).
- Todas las causas posibles más frecuentes (ingestión previa de alimentos, fármacos, contacto con látex o posibles picaduras de insectos/himenópteros).
- El lugar donde ocurrió la reacción anafiláctica (domicilio, escuela, calle, etcétera).
- Posibles factores coadyuvantes (ejercicio, alcohol, antiinflamatorios no esteroideos, etcétera).
- Tratamiento precisado y respuesta al mismo.

#### Cuadro 12. Ejemplo de un plan de acción ante una anafilaxia

Si usted cree que usted/su hijo/otro está teniendo una reacción anafiláctica después de un posible contacto con un desencadenante alérgico  
O si después de un posible contacto con un desencadenante alérgico presenta algunos de los siguientes síntomas, se puede indicar que  
usted/su hijo/otro está experimentando una reacción anafiláctica:

Problemas de las vías respiratorias	Hinchazón de la lengua
	Hinchazón/opresión en la garganta
	Dificultad para tragar
	Dificultad para hablar o cambio en la tonalidad de la voz (voz ronca)
Problemas respiratorios	Respiración dificultosa
	Ruidos respiratorios, sibilancias (pitidos en el pecho) o tos ruidosa o persistente
Disminución de la consciencia	Sensación de desmayo, mareos, estado de confusión o pérdida del conocimiento, palidez y debilidad/flacidez (niños pequeños)

Entonces debe hacer lo siguiente:

1. Inmediatamente administrar un autoinyector de adrenalina en la cara externa del muslo.
2. Llamar al servicio de emergencias sanitarias e indicar que el paciente está teniendo una reacción anafiláctica.
3. Tumbarse a la persona afectada (con las piernas elevadas si es posible). Si hay dificultad para respirar, permita que se siente, pero evite que se ponga de pie.
4. Si no mejora después de 5 minutos, administrar una segunda dosis de adrenalina con otro autoinyector

Si hay duda, administrar el autoinyector de adrenalina

Nota: este es solo un ejemplo de un plan de acción ante un cuadro de anafilaxia. El plan debe ser individualizado. Por ejemplo, los pacientes con antecedentes de inicio rápido de anafilaxia potencialmente mortal pueden ser instruidos para utilizar la adrenalina autoinyectable de forma precoz en el curso de cualquier reacción alérgica.

Adaptación de referencia 15.

- Determinación de triptasa sérica (hora de toma de las muestras).
- Duración del episodio y tiempo de observación.
- Gravedad: evaluar según la afectación del estado general, duración de los síntomas y necesidad de tratamiento.
- Situación al alta.
- Recomendaciones al alta:
  - Acudir de nuevo a urgencias si se reinician los síntomas.
  - Tratamiento médico con antihistamínicos y corticosteroide oral durante tres días.
  - Dispositivo autoinyector de adrenalina (si está indicado).
  - Evitación de factores desencadenantes sospechados (alimentos, medicamentos, insectos, etcétera).
  - Plan para la continuidad asistencial por parte de profesionales de atención primaria.

En el cuadro 13 se muestran los datos que se recomienda que consten en un plan de alta posterior a un cuadro de anafilaxia.

El tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides al alta se recomienda básicamente para los síntomas cutáneos,<sup>161</sup> si bien también podría disminuir la probabilidad de una reacción tardía.<sup>34,163</sup> En el cuadro 14 se describen las evidencias para las recomendaciones de tratamiento a largo plazo. Siempre deberá comprobarse que se ha prescrito un autoinyector de adrenalina, que se ha explicado su uso y que se ha observado el correcto empleo por parte del paciente o sus cuidadores (D).

**Cuadro 13.** Resumen del plan a largo plazo, en la comunidad, para pacientes con riesgo de anafilaxia

1.	Establecer un plan de actuación individualizado, escrito claramente en un lenguaje sencillo, no médico, que incluya: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datos de identificación personal, es decir, nombre y dirección; datos de contacto de los padres, tutor o pariente más próximo, alergólogo, médico de familia o pediatra y del servicio local de emergencias. Es conveniente incluir una fotografía.</li> <li>• Identificación clara de la fuente de los alérgenos que deben evitarse y recomendaciones al respecto</li> <li>• Identificación clara de otros factores desencadenantes o cofactores, como el ejercicio, y recomendaciones sobre medidas de evitación</li> <li>• Plan de acción de emergencia si se presenta anafilaxia</li> <li>• Otorgamiento de copias del plan para el paciente, familiares/cuidadores, personal de la escuela y médico de familia</li> </ul>
2.	Prescripción del equipo de emergencia con copia del plan de acción de emergencia para anafilaxia y medicamentos para autotratamiento. Por ejemplo, autoinyector de adrenalina para el tratamiento de la anafilaxia (cuando esté indicado), antihistamínico de acción rápida, no sedante, para tratar reacciones alérgicas cutáneas, cuando esté indicado
3.	Inmunoterapia con veneno de himenópteros o desensibilización en las alergias a medicamentos, si estuviese indicada
4.	Formación de pacientes, familiares y cuidadores, que incluya: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Instrucciones sobre las medidas de evitación de alérgenos apropiadas, incluida la consulta con un nutriólogo, si es preciso</li> <li>• Instrucciones sobre el reconocimiento inmediato de los síntomas de la anafilaxia</li> <li>• Formación sobre cuándo y cómo utilizar un autoinyector de adrenalina, cuando esté indicado</li> <li>• Refuerzo con la revisión a intervalos regulares anuales.</li> </ul>
5.	Apoyo psicológico, si se requiere
6.	Implementación del plan en la comunidad (por ejemplo, guardería, escuela, trabajo)

Adaptación de referencia 15.

**Cuadro 14.** Recomendaciones para el tratamiento a largo plazo

Recomendación	Nivel de evidencia	Grado
Debe utilizarse un plan de manejo de la anafilaxia desde el momento del diagnóstico para prevenir reacciones futuras, y facilitar el reconocimiento y el tratamiento de nuevas reacciones	III	C
La inmunoterapia subcutánea con veneno se recomienda en pacientes alérgicos al veneno de himenópteros con un episodio previo de anafilaxia y en adultos con reacciones cutáneas sistémicas	I	A
La formación en el reconocimiento y el tratamiento de la anafilaxia debe ofrecerse a todos los pacientes y cuidadores de niños con riesgo de anafilaxia, idealmente desde el momento del diagnóstico	V	D
La formación en el reconocimiento y el tratamiento de la anafilaxia, incluyendo el uso de autoinyectores de adrenalina, debe ofrecerse a todos los profesionales que se ocupan de pacientes con riesgo de anafilaxia	IV	C
Las actividades formativas deben ser desarrolladas con los grupos destinatarios	V	D
La formación debe cubrir la evitación del alérgeno, los síntomas de las reacciones alérgicas, cuándo y cómo utilizar un autoinyector de adrenalina, y qué otras medidas son necesarias en el contexto de un plan de manejo de la anafilaxia	V	D
El entrenamiento puede incluir más de una sesión para permitir la revisión, un enfoque basado en escenarios interactivos, un programa estandarizado con materiales educativos, manuales y herramientas de simulación. El contenido y su exposición deben adaptarse para ser entendidos y memorizados	V	D
Las intervenciones educativas idealmente deben incorporar los principios y métodos psicológicos para hacer frente a la ansiedad, para que los niños y las familias puedan desenvolverse bien en casa, en la escuela o en el trabajo, y socialmente, a pesar del riesgo de reacciones futuras, e idealmente deben ser parte de su formación educativa. Esto puede hacerse en actividades grupales. Algunos pacientes con ansiedad grave y persistente pueden necesitar una intervención psicológica individualizada más a fondo	V	D

Adaptada de referencia 15.

#### 7.4 Notificación de la reacción (látex, inmunoterapia, fármacos y declaración voluntaria)

La obligación de notificar reacciones graves a medicamentos puede variar según el país donde estas ocurran. Se recomienda consultar a la agencia regulatoria oficial de cada nación acerca de los mecanismos locales vigentes, pero puede que en algunas no estén implementados sistemas adecuados de registro.

#### 7.5 Prescripción de la adrenalina autoinyectable o en ampollas

Deberá considerarse la prescripción de adrenalina autoinyectable a los pacientes que hayan presentado un episodio de reacción anafiláctica (B). En los cuadros 10 y 11 se recogen las recomendaciones de prescripción.<sup>15</sup>

Los servicios de urgencias deberían, de común acuerdo con su servicio de alergia de referencia, indicar pautas de recomendación para el uso del autoinyector de adrenalina al alta.<sup>135</sup>

En los países en los que no se dispone de autoinyectores, deberá prescribirse adrenalina en ampollas (habitualmente corresponde a 1 mg en 1 mL), junto con jeringas adecuadas y agujas intramusculares. Esta forma de administración requerirá una formación más exhaustiva del paciente, sus familiares o sus cuidadores. Se indicará exactamente la dosis que precisa el paciente, según su peso. Se deberá procurar disponer de un estuche aislante de la luz y de las temperaturas extremas para incrementar la estabilidad de la adrenalina. No se deben cargar las dosis de antemano en la jeringa, ya que el contacto de la adrenalina con el oxígeno la degrada rápidamente. En algunos países se dispone de jeringas precargadas y selladas con adrenalina; si existe esta opción, se debe además facilitar la prescripción de las agujas intramusculares.

## 7.6 Estudio alergológico

Todos los pacientes que hayan sufrido un episodio de anafilaxia deben ser evaluados de forma preferente por un alergólogo, para intentar identificar la causa y diseñar un plan de actuación específico con el fin de minimizar el riesgo futuro de otra reacción anafiláctica (C). Hasta ese momento, deben ser instruidos sobre cuáles son los posibles agentes causantes de la anafilaxia y qué deben evitar. Tras una adecuada historia alergológica, en las unidades de alergología se realizan las oportunas pruebas alérgicas *in vivo* o *in vitro* y, en ocasiones, pruebas de exposición, para confirmar el papel de los alérgenos en el episodio de anafilaxia, así como los potenciales cofactores implicados. Las estrategias preventivas para evitar la recurrencia incluyen la evitación del alérgeno<sup>135</sup> y, cuando sea posible, ofrecer la inmunoterapia con alérgenos como opción terapéutica.

## 7.7 Educación del paciente

La educación debe cubrir aspectos como el autocuidado y autotratamiento de nuevos episodios de anafilaxia en la comunidad, y la gestión de las enfermedades concomitantes pertinentes. El paciente deberá ser instruido para identificar los signos/síntomas que sugieren que está iniciando un cuadro de anafilaxia y poner en marcha un plan de actuación que consistirá en:

- Informar a un acompañante de la situación (si es posible).
- Plantearse si debe autoadministrarse la adrenalina autoinyectable; si es así, hacerlo de inmediato.
- Llamar al teléfono de emergencias o localizar el servicio de urgencias más cercano.

Los pacientes deben ser informados y conocer el alérgeno causante y cómo evitarlo (D).<sup>164</sup> Se recomienda que los pacientes de riesgo lleven consigo autoinyector de adrenalina en todo momento (D).<sup>165</sup> Tanto los pacientes como sus allegados deberían recibir educación y entrenamiento en la utilización del autoinyector y practicar con regularidad su uso con un dispositivo de entrenamiento apropiado, de modo que sepan qué hacer en situaciones de emergencia.<sup>124,166,167</sup> Cuando ocurra una reacción anafiláctica, tras la utilización de un autoinyector de adrenalina siempre hay que acudir a un centro de urgencias médicas.

En todos los pacientes que han sufrido una reacción anafiláctica debe valorarse la necesidad de indicar una placa o un brazalete de alerta médica sobre su alergia, con información textual o con códigos QR.

## 8. Declaración de potenciales conflictos de intereses

Victoria Cardona ha realizado ponencias para ALK, Allergopharma, Allergy Therapeutics, Circassia, Diater, HAL, LETI, Thermofisher, Stallergenes. Nieves Cabañes-Higuero ha colaborado con ponencias para ALK. Sandra Nora González-Díaz ha llevado a cabo ponencias y es asesora para Sanofi, AstraZeneca y UCB. El resto de autores declara no tener relaciones de prestación de servicios que pudieran representar potenciales conflictos de intereses.

## 9. Referencias

1. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínic. *Alergológica* 2015. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. España: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica; 2017.
2. Anotegui IJ, Sánchez-Borges M, Cardona V. Current trends in prevalence and mortality of anaphylaxis. *Curr Treat Options Allergy*. 2016;3(3):205-211. DOI: 10.1007/s40521-016-0094-0
3. Wood RA, Camargo CA, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):461-467. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.016
4. Dhami S, Sheikh A. Anaphylaxis: epidemiology, aetiology and relevance for the clinic. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(9):889-895. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1334552
5. Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Sánchez-Borges M, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gómez M, et al. Drug-induced anaphylaxis in Latin American countries. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):780-788. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.05.012
6. Cardona V, Álvarez-Perea A, Anotegui IJ, Arias-Cruz A, González-Díaz SN, Latour-Staffeld P, et al. Management of anaphylaxis in Latin America: current situation. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(2):171-177. DOI: 10.29262/ram.v64i2.250
7. Solé D, Ivancevich JC, Cardona V. Knowledge of anaphylaxis among ibero-American physicians: results of the Ibero-American Online Survey for Physicians on the management and treatment of anaphylaxis (IOSPTA) -Latin American Society of Allergy, Asthma & Immunology (LASAAI). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(6):441-443. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol23issue6/9-14.pdf>
8. Solé D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosario NA, Arduoso LR, et al. Anaphylaxis in Latin American children and adolescents: the Online Latin American Survey on Anaphylaxis (OLASA). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40:331-335. DOI: 10.1016/j.aller.2011.09.008
9. Solé D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosario NA, Arduoso LR, et al. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA). *Clin (São Paulo)*. 2011;66(6):943-947. DOI: 10.1590/s1807-59322011000600004
10. Cardona Dahl V; Grupo de Trabajo de la Guía GALAXIA de actuación en anafilaxia. [Guideline for the management of anaphylaxis]. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(8):349-55. DOI: 10.1016/j.medcli.2010.10.003
11. Montoro-De Francisco A, Burgos-Pimentel A, Fonseca Avendaño J, De Vicente Jiménez T, De Mateo-Fernández B, Chivato-Pérez T. Formación básica en alergología: curso de anafilaxia. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(Suppl 2):82.

12. Sala-Cunill A, Garriga-Baraut T, Cardona V, De la Torre F. Importancia de la formación específica sobre anafilaxia para la determinación del uso de autoinyectores de adrenalina (AIA). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(Suppl 2):182.
13. Cardona Dahl V, Cabañes Higuero N, Chivato Pérezc T, Guardia-Martínez P, Fernández-Rivas MM, Freijó-Martín C, et al. GALAXIA: Guía de Actuación en Anafilaxia 20176. España: ESMON Publicidad; 2016. DOI: 10.18176/944681-8-6
14. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001;323(7308):334-336. DOI: 10.1136/bmj.323.7308.334
15. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026-1045. DOI: 10.1111/all.12437
16. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(1):18-23. DOI: 10.1136/qhc.12.1.18
17. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182(18):E839-E842. DOI: 10.1503/cmaj.090449
18. Portier P, Richet C. De L'action anaphylactique de certains venins. *C R Séances Soc Biol*. 1902;54:170.
19. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report: Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):391-397. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303
20. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):9. DOI: 10.1186/1939-4551-7-9
21. Panesar SS, Javad S, De Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. 2013;68(11):1353-1361. DOI: 10.1111/all.12272
22. Ibrahim I, Chew BL, Zaw WW, Van Bever HP. Knowledge of anaphylaxis among Emergency Department staff. *Asia Pac Allergy*. 2014;4(3):164-171. DOI: 10.5415/apallergy.2014.4.3.164
23. Wang J, Young MC, Nowak-Węgrzyn A. International survey of knowledge of food-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(7):644-650. DOI: 10.1111/pai.12284
24. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Errores comunes en el tratamiento de pacientes con anafilaxia Common mistakes in the treatment of patients with anaphylaxis. *Rev Alerg Mex*. 2014;61(4):357-362.
25. Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med*. 2001;161(1):15-21. DOI: 10.1001/archinte.161.1.15
26. Tejedor-Alonso MA, Moro-Moro M, Múgica-García MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(6):1027-1039. DOI: 10.1111/cea.12418
27. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, St Sauver JL, Weaver A, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1161-1165. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.09.043
28. Alonso MA, García MV, Hernández JE, Moro MM, Ezquerro PE, Ingelmo AR, et al. Recurrence of anaphylaxis in a Spanish Series. *Eur PMC*. 2013;23(6):383-391.
29. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):956-963.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.021

30. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):434-442. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.10.049
31. Tanno LK, Bierrenbach AL, Calderon MA, Sheikh A, Simons FER, Demoly P, et al. Decreasing the undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil through the International Classification of Diseases (ICD)-11 revision. *Allergy.* 2017;72(1):120-125. DOI: 10.1111/all.13006
32. Peng MM, Jick H. A population-based study of the incidence, cause, and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Arch Intern Med.* 2004;164(3):317-319. DOI: 10.1001/archinte.164.3.317
33. Currie M, Kerridge RK, Bacon AK, Williamson JA. Crisis management during anaesthesia: anaphylaxis and allergy. *Qual Saf Health Care.* 2005;14(3):e19. DOI: 10.1136/qshc.2002.004465
34. Tole JW, Lieberman P. Biphasic anaphylaxis: review of incidence, clinical predictors, and observation recommendations. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27(2):309-326, viii. DOI: 10.1016/j.iac.2007.03.011
35. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Erwin P, Murad MH, Campbell RL. Time of onset and predictors of biphasic anaphylactic reactions: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(3):408-416.e1-e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.12.010
36. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3):584-591. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.01.009
37. Brown AFT, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: a review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5):861-866. DOI: 10.1067/mai.2001.119028
38. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy.* 2014;69(10):1397-1404. DOI: 10.1111/all.12475
39. Acero S, Tabar AI, Garcia BE, Echechipia S, Olaguibe JM. Anafilaxia: diagnóstico etiológico. *Alergol Inmunol Clin.* 1999;14(3):133-137. Disponible en: <http://revista.seaic.org/junio99/133-137.pdf>
40. Cosmes PM, Domínguez C, Moreno-Ancillo A. Anafilaxia en el norte de Extremadura. *Alergol Inmunol Clin.* 2002;17:8-12. Disponible en: <http://revista.seaic.org/febrero2002/8-12.pdf>
41. Fernández-Rivas M. Food allergy in *Alergológica-2005.* *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(Suppl 2):37-44. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol19s2/7.pdf>
42. Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergology Services: *Alergológica-2005.* *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(Suppl 2):45-50. DOI: <http://www.jiaci.org/issues/vol19s2/8.pdf>
43. Allen KJ, Koplin JJ. The epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012;32(1):35-50. DOI: 10.1016/j.iac.2011.11.008
44. Sánchez J, Sánchez A. Epidemiology of food allergy in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(2):185-195. DOI: 10.1016/j.aller.2013.07.001
45. Pascal M, Grishina G, Yang AC, Sánchez-García S, Lin J, Towle D, et al. Molecular diagnosis of shrimp allergy: efficiency of several allergens to predict clinical reactivity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(4):521-529. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.02.001
46. Platts-Mills TA, Schuyler AJ, Hoyt AEW, Commins SP. Delayed anaphylaxis involving IgE to galactose-alpha-1,3-galactose. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(4):12. DOI: 10.1007/s11882-015-0512-6
47. Muglia C, Kar I, Gong M, Hermes De Santis ER, Monteleone C. Anaphylaxis to medications containing meat byproducts in an alpha-gal sensitized individual. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(5):796-797. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.04.004
48. Brown S, Kemp S, Lieberman P. Anaphylaxis. En: Adkinson N, Brochner B, Burks W, Busse W, Holgate S, Lemanske R, editores. *Middleton's Allergy: principles and practice.* EE. UU.: Mosby Elsevier; 2013.

49. González-Pérez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodríguez LA. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(5):1098-1104.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.02.009
50. Techapomroong M, Akrawinthewong K, Cheungpasitporn W, Ruxrungtham K. Anaphylaxis: a ten years inpatient retrospective study. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2010;28(4):262-269. Disponible en: <http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2017/12/8AnaphylaxisatenyearsVol28No4December2010P262.pdf>
51. Beyer K, Eckermann O, Hompes S, Grabenhenrich L, Worm M. Anaphylaxis in an emergency setting: elicitors, therapy and incidence of severe allergic reactions. *Allergy.* 2012;67(11):1451-1456. DOI: 10.1111/all.12012
52. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(6):1318-1328.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.018
53. Smit DV, Cameron PA, Rainer TH. Anaphylaxis presentations to an emergency department in Hong Kong: Incidence and predictors of biphasic reactions. *J Emerg Med.* 2005;28(4):381-388. DOI: 10.1016/j.jemermed.2004.11.028
54. Gelincik A, Demirtürk M, Yılmaz E, Ertek B, Erdogdu D, Çolakoğlu B, et al. Anaphylaxis in a tertiary adult allergy clinic: a retrospective review of 516 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110(2):96-100. DOI: 10.1016/j.anai.2012.11.018
55. Klein JS, Yocum MW. Underreporting of anaphylaxis in a community emergency room. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95(2):637-638. DOI: 10.1016/S0091-6749(95)70329-2
56. International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis. Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: an international study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003;12(3):195-202. DOI: 10.1002/pds.822
57. Moro-Moro M, Tejedor-Alonso MA, Esteban-Hernández J, Múgica-García MV, Rosado-Ingelmo A, Vila-Albelda C. Incidence of anaphylaxis and subtypes of anaphylaxis in a general hospital emergency department. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(2):142-149. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol21issue2/9.pdf>
58. Torres MJ, Ariza A, Mayorga C, Doña I, Blanca-Lopez N, Rondon C, et al. Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):502-505.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.11.032
59. Sánchez-Morillas L, Pérez-Ezquerro PR, Reaño-Martos M, Laguna-Martínez JJ, Sanz ML, Martínez LM. Selective allergic reactions to clavulanic acid: a report of 9 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):177-179. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.03.012
60. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin DA. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy.* 2013;68(7):929-937. DOI: 10.1111/all.12168
61. Ewan PW, Dugué P, Mirakian R, Dixon TA, Harper JN, Nasser SM, et al. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(1):15-31. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03404.x
62. Meng J, Rotiroti G, Burdett E, Lukawska JJ. Anaphylaxis during general anaesthesia: experience from a drug allergy centre in the UK. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2017;61(3):281-289. DOI: 10.1111/aas.12858
63. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglé E, Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):366-373. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.03.003
64. Kim MH, Lee SY, Lee SE, Yang MS, Jung JW, Park CM, et al. Anaphylaxis to iodinated contrast media: clinical characteristics related with development of anaphylactic shock. *PLoS One.* 2014;9(6):e100154. DOI: 10.1371/journal.pone.0100154

65. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology*. 1990;175(3):621-628. DOI: 10.1148/radiology.175.3.2343107
66. Tankersley MS, Ledford DK. Stinging insect allergy: state of the art 2015. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3):315-322; quiz 323. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.03.012
67. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. 2008;63(2):226-232. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01569.x
68. González-De Olano D, Álvarez-Twose I, Vega A, Orfao A, Escribano L. Venom immunotherapy in patients with mastocytosis and hymenoptera venom anaphylaxis. *Immunotherapy*. 2011;3(5):637-651. DOI: 10.2217/imt.11.44
69. Antolín-Américo D, Ruiz-León B, Boni E, Alfaya-Arias T, Álvarez-Mon M, Barbarroja-Escudero J, et al. Component-resolved diagnosis in hymenoptera allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(3):253-262. DOI: 10.1016/j.aller.2017.05.003
70. Golden DBK. Insect sting anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(2):261-272. DOI: 10.1016/j.iac.2007.03.008
71. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):371-376. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.04.029
72. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2007;62(8):857-871. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01421.x
73. Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DRL, Peake JE, Brown AFT. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child*. 2006;91(2):159-163. DOI: 10.1136/adc.2004.069914
74. Patel BM, Bansal PJ, Tobin MC. Management of anaphylaxis in child care centers: evaluation 6 and 12 months after an intervention program. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(6):813-815. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60974-X
75. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Mugnaini L, Caffarelli C, Cavagni G, et al. Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. *Pediatrics*. 1998;101(4):E8. DOI: 10.1542/peds.101.4.e8
76. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1033-1040. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01671.x
77. Wölbing F, Fischer J, Köberle M, Kaesler S, Biedermann T. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy*. 2013;68(9):1085-1092. DOI: 10.1111/all.12193
78. Feldweg AM. Exercise-induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(2):261-275. DOI: 10.1016/j.iac.2015.01.005
79. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med*. 1992;327(6):380-384. DOI: 10.1056/NEJM199208063270603
80. Tunon De Lara JM, Villanueva P, Marcos M, Taytard A. ACE inhibitors and anaphylactoid reactions during venom immunotherapy. *Lancet*. 1992;340(8824):908. DOI: 10.1016/0140-6736(92)93314-d
81. Toogood JH. Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81(1):1-5. DOI: 10.1016/0091-6749(88)90212-6
82. Pumphrey RSH. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(8):1144-1150. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00864.x
83. Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(3):632-638. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.12.003

84. Soar J, Pumphrey R, Cant A, Clarke S, Corbett A, Dawson P, et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions. Guidelines for healthcare providers. Reino Unido: Resuscitation Council; 2008.
85. Nolan JP, Soarb J, Zideman DA, Biarentd D, Deakin C, Kosterg RW, et al. Guías para la Resucitación 2010 del Consejo Europeo de Resucitación (ERC). *Eur Resusc Counc.* 2010;1-167. Disponible en: <https://www.cercp.org/guias-y-documentos/115-guias-erc-2010/file>
86. Brown SG, Mullins RJ, Gold MS. Anaphylaxis: diagnosis and management. *Med J Aust.* 2006;185(5):283-289. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00563.x
87. Simons FER. 9. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(2 Suppl):S402-S407; quiz S420-470. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.08.061
88. Lin RY, Schwartz LB, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, et al. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: an emergency department-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(1 Pt 1):65-71. DOI: 10.1067/mai.2000.107600.
89. Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Estes O, Garriga T, et al. Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for the diagnosis of anaphylaxis in 102 patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;160(2):192-199. DOI: 10.1159/000339749
90. Brown SGA, Blackman KE, Hedde RJ. Can serum mast cell tryptase help diagnose anaphylaxis? *Emerg Med Australas.* 2004;16:120-124. DOI: 10.1111/j.1742-6723.2004.00562.x
91. Enrique E, García-Ortega P, Sotorra O, Gaig P, Richart C. Usefulness of UniCAP-Tryptase fluoroimmunoassay in the diagnosis of anaphylaxis. *Allergy.* 1999;54(6):602-606. DOI: 10.1034/j.1398-9995.1999.00882.x
92. Krishna MT, York M, Chin T, Gnanakumaran G, Heslegrave J, Derbridge C, et al. Multi-centre retrospective analysis of anaphylaxis during general anaesthesia in the United Kingdom: aetiology and diagnostic performance of acute serum tryptase. *Clin Exp Immunol.* 2014;178(2):399-404. DOI: 10.1111/cei.12424
93. Belhocine W, Ibrahim Z, Grandné V, Buffat C, Robert P, Gras D, et al. Total serum tryptase levels are higher in young infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(6):600-607. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2011.01166.x
94. Ono E, Taniguchi M, Mita H, Fukutomi Y, Higashi N, Miyazaki E, et al. Increased production of cysteinyl leukotrienes and prostaglandin D<sub>2</sub> during human anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(1):72-80. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03104.x
95. Gill P, Jindal NL, Jagdis A, Vadas P. Platelets in the immune response: revisiting platelet-activating factor in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(6):1424-1432. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.019
96. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med.* 2008;358(1):28-35. DOI: 10.1056/NEJMo070030
97. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26(3):451-463. DOI: 10.1016/j.iac.2006.05.010
98. Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ, Bochner BS, Golden DB, Finkelman FD, et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(1 Suppl):2-24. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.05.001
99. Kahveci R, Bostanci I, Dallar Y. The effect of an anaphylaxis guideline presentation on the knowledge level of residents. *J Pak Med Assoc.* 2012;62(2):102-106. Disponible en: [https://jpma.org.pk/article-details/3246?article\\_id=3246](https://jpma.org.pk/article-details/3246?article_id=3246)
100. Nowak RM, Macias CG. Anaphylaxis on the other front line: perspectives from the emergency department. *Am J Med.* 2014;127(1):S34-S44. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.09.012

101. Calva M, González-Díaz S, Arias Cruz A, et al. Epidemiology of anaphylaxis in adults treated in the emergency department, of the University Hospital of Monterrey N.L. Mexico, during 2005-2010. *World Allergy Organ J.* 2012;5(Suppl 2):104-105. DOI: 10.1097/01.WOX.0000412025.31760.d8
102. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011;4(2):13-37. DOI: 10.1097/WOX.0bo13e318211496c
103. Simons FE, Ebisawa M, Sánchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):32. DOI: 10.1186/s40413-015-0080-1
104. Campbell RL, Li JT, Nicklas RA, Sadosty AT. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(6):599-608. DOI: 10.1016/j.anaai.2014.10.007
105. ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2005;112(24 Suppl):IV1-IV203. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.166550
106. Anchor J, Settupane RA. Appropriate use of epinephrine in anaphylaxis. *Am J Emerg Med.* 2004;22(6):488-490. DOI: 10.1016/j.ajem.2004.07.016
107. Brown SG. Cardiovascular aspects of anaphylaxis: implications for treatment and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5(4):359-364. DOI: 10.1097/01.all.0000174158.78626.35
108. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5):871-873. DOI: 10.1067/mai.2001.119409
109. Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(1 Pt 1):33-37. DOI: 10.1016/S0091-6749(98)70190-3
110. Brown SGA. The Pathophysiology of shock in anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27:165-175. DOI: 10.1016/j.iac.2007.03.003
111. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3 Suppl 2):S483-S523. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.01.010
112. Dhimi S, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Worm M, Bilò MB, et al. Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy.* 2014;69(2):168-175. DOI: 10.1111/all.12318
113. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):477-480.e1-42. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.022
114. Soar J, Perkins GD, Abbas G, Alfonzo A, Barelli A, Bierens JJ, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation.* 2010;81(10):1400-1433. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2010.08.015
115. Vanden-Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, Donnino M, Sinz E, Lavonas EJ, et al. Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation.* 2010;122(18 Suppl 3):S829-S861. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971069
116. Spivey WH, Crespo SG, Fuhs LR, Schoffstall JM. Plasma catecholamine levels after intraosseous epinephrine administration in a cardiac arrest model. *Ann Emerg Med.* 1992;21(2):127-131. DOI: 10.1016/S0196-0644(05)80145-3

117. Burgert J, Gegel B, Loughren M, Ceremuga T, Desai M, Schlicher M, et al. Comparison of tibial intraosseous, sternal intraosseous, and intravenous routes of administration on pharmacokinetics of epinephrine during cardiac arrest: a pilot study. *AANA J.* 2012;80(4 Suppl):S6-S10.
118. Simons FE. First-aid treatment of anaphylaxis to food: Focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):837-844. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.01.769
119. Marone G, Bova M, Detoraki A, Onorati AM, Rossi FW, Spadaro G. The human heart as a shock organ in anaphylaxis. *Novartis Found Symp.* 2004;257:133-149; discussion 149-160, 276-285.
120. Fleming JT, Clark S, Camargo CA, Rudders SA. Early treatment of food-induced anaphylaxis with epinephrine is associated with a lower risk of hospitalization. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(1):57-62. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.07.004
121. Anagnostou K, Harrison B, Iles R, Nasser S. Risk factors for childhood asthma deaths from the UK Eastern Region Confidential Enquiry 2001-2006. *Prim Care Respir J.* 2012;21(1):71-77. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00097
122. Hourihane JO, Kilburn SA, Dean P, Warner JO. Clinical characteristics of peanut allergy. *Clin Exp Allergy.* 1997;27(6):634-639. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1997.tb01190.x
123. Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, Bingham III CO, Wright E, Fossel AH, et al. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(1):123-127. DOI: 10.1016/S0091-6749(99)70123-5
124. Noimark L, Wales J, Du Toit G, Pastacaldi C, Haddad D, Gardner J, et al. The use of adrenaline autoinjectors by children and teenagers. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(2):284-292. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03912.x
125. Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(4):852-854. e1-23. DOI:10.1016/j.jaci.2011.01.025
126. Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Muller U, EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy.* 2005;60(12):1459-1470. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00960.x
127. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, et al. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(9):1201-1220. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03788.x
128. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(5):1047-1054. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.08.027
129. Tramèr MR, von Elm E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ.* 2006;333(7570):675. DOI: 10.1136/bmj.38905.634132.AE
130. Vander-Leek TK, Liu AH, Stefanski K, Blacker B, Bock SA. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *J Pediatr.* 2000;137(6):749-755. DOI:10.1067/mpd.2000.109376
131. Ewan PW, Clark AT. Efficacy of a management plan based on severity assessment in longitudinal and case-controlled studies of 747 children with nut allergy: proposal for good practice. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(6):751-756. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02266.x
132. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):1016-1018. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.12.622

133. Pumphrey RSH, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):1018-1019. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.01.021
134. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(1):191-193. DOI: 10.1067/mai.2001.112031
135. Sicherer SH, Simons FE. Quandaries in prescribing an emergency action plan and self-injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis in the community. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3):575-583. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.12.1122
136. Sicherer SH, Simons FER. Self-injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics.* 2007;119(3):638-646. DOI: 10.1542/peds.2007-1033
137. Oren E, Banerji A, Clark S, Camargo CA. Food-induced anaphylaxis and repeated epinephrine treatments. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(5):429-432. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60568-6
138. Kelso JM. A second dose of epinephrine for anaphylaxis: how often needed and how to carry. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):464-465. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.11.015
139. Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(1):133-138. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.04.031
140. Siracusa A, Folletti I, Gerth van Wijk R, Jeebhay MF, Moscato G, Quirce S, et al. Occupational anaphylaxis: an EAACI task force consensus statement. *Allergy.* 2015;70(2):141-152. DOI: 10.1111/all.12541.
141. Plumb B, Bright P, Gompels MM, Unsworth DJ. Correct recognition and management of anaphylaxis: not much change over a decade. *Postgrad Med J.* 2015;91(1071):3-7. DOI: 10.1136/postgradmedj-2013-132181
142. Bózzola CM, Saranz RJ, Lozano A, Cáceres ME, Sarraquigne P, Boudet RV, et al. Update on anaphylactic shock treatment recommendations: what's new in the use of epinephrine?. *Arch Argent Pediatr.* 2015;113(1):81-87. DOI: 10.1590/S0325-00752015000100023
143. Pouessel G, Deschildre A, Castelain C, Sardet A, Sagot-Bevenot S, de Sauve-Boeuf A, et al. Parental knowledge and use of epinephrine auto-injector for children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17(3):221-226. DOI:10.1111/j.1399-3038.2006.00391.x
144. Shah E, Pongracic J. Food-induced anaphylaxis: who, what, why, and where? *Pediatr Ann.* 2008;37(8):536-541.
145. Brockow K, Schallmayer S, Beyer K, Biedermann T, Fischer J, Gebert N, et al. Effects of a structured educational intervention on knowledge and emergency management in patients at risk for anaphylaxis. *Allergy.* 2015;70(2):227-235. DOI: 10.1111/all.12548
146. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. 2012 update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(4):389-399. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328355b7e4
147. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1 Suppl):S1-S55. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.09.034
148. Rainbow J, Browne G. Fatal asthma or anaphylaxis? *Emerg Med J.* 2002;19(5):415-417. DOI: 10.1136/emj.19.5.415.
149. Kemp AM, Kemp SF. Pharmacotherapy in refractory anaphylaxis: when intramuscular epinephrine fails. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14(4):371-378. DOI: 10.1097/ACI.000000000000080
150. Thomas M, Crawford I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emerg Med J.* 2005;22(4):272-273. DOI: 10.1136/emj.2005.023507
151. Lieberman P, Camargo CA, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology

- of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(5):596-602. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61086-1
152. Boyce JA, Assa'ad A, Burks A W, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1105-1118. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.008
  153. Clark S, Bock SA, Gaeta TJ, Brenner BE, Cydulka RK, Camargo CA. Multicenter study of emergency department visits for food allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(2):347-352. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.053
  154. Haymore BR, Carr WW, Frank WT. Anaphylaxis and epinephrine prescribing patterns in a military hospital: underutilization of the intramuscular route. *Allergy Asthma Proc.* 2005;26(5):361-365.
  155. Heytman M, Rainbird A. Use of alpha-agonists for management of anaphylaxis occurring under anaesthesia: case studies and review. *Anaesthesia.* 2004;59(12):1210-1215. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2004.03968.x
  156. Schummer W, Schummer C, Wippermann J, Fuchs J. Anaphylactic shock: is vasopressin the drug of choice? *Anesthesiology.* 2004;101(4):1025-1027. DOI: 10.1097/00000542-200410000-00032
  157. Liberman DB, Teach SJ. Management of anaphylaxis in children. *Pediatr Emerg Care.* 2008;24(12):861-6; quiz 867-9. DOI: 10.1097/PEC.0b013e31818ea116
  158. De Miguel-Manzano B, Santiago-Guervós M, Candía B, Blanco-Hernández A, Muñoz-Alvarez D, Martín-Jiménez MT, et al. La historia clínica de urgencias. Un parámetro de la calidad de la asistencia. *Emergencias.* 1997;9(1):31-34.
  159. Ewan PW, Clark AT. Long-term prospective observational study of patients with peanut and nut allergy after participation in a management plan. *Lancet.* 2001;357(9250):111-115. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03543-1
  160. Nurmatov U, Worth A, Sheikh A. Anaphylaxis management plans for the acute and long-term management of anaphylaxis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:353-361. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.05.028
  161. Poon M, Reid C. Best evidence topic reports. Oral corticosteroids in acute urticaria. *Emerg Med J.* 2004;21(1):76-77. Disponible en: <https://emj.bmj.com/content/emj/21/1/76.full.pdf>
  162. Marques LI, Baltasar MÃ, Granel C, Guspí R. Anafilaxia. En: Peláez A, Dávila, editores. *Tratado de Alergología SEAIC.* Madrid: ERGON; 2007.
  163. Brown AF. Therapeutic controversies in the management of acute anaphylaxis. *J Accid Emerg Med.* 1998;15(2):89-95. DOI: 10.1136/emj.15.2.89
  164. Barnett J, Botting N, Gowland MH, Lucas JS. The strategies that peanut and nut-allergic consumers employ to remain safe when travelling abroad. *Clin Transl Allergy.* 2012;2(1):12. DOI: 10.1186/2045-7022-2-12
  165. Macadam C, Barnett J, Roberts G, Stiefel G, King R, Erlewyn-Lajeunesse M, et al. What factors affect the carriage of epinephrine auto-injectors by teenagers? *Clin Transl Allergy.* 2012;2(1):3. DOI: 10.1186/2045-7022-2-3
  166. Gold MS, Sainsbury R. First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen). *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(1 Pt 1):171-176. DOI: 10.1067/mai.2000.106041
  167. Kastner M, Harada L, Wasserman S. Gaps in anaphylaxis management at the level of physicians, patients, and the community: a systematic review of the literature. *Allergy.* 2010;65(4):435-444. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02294.x