



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

MANEJO Y PREVENCIÓN DE LA ANAFILAXIA

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:**

PEDIATRÍA MÉDICA

P R E S E N T A

DRA. ELENA DEL ROCÍO MURO CORONADO

TUTOR:

DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ



CIUDAD DE MÉXICO

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis padres por permitirme realizar y cumplir cada una de mis metas, por acompañarme en este proceso. Por todo su amor y apoyo incondicional. Esto es un reconocimiento a ustedes.

A mi hermana que siempre ha tenido una palabra de aliento y por su amor incondicional.

A mi familia que siempre me ha apoyado de diversas maneras, por su amor y comprensión. En especial a mi Tía Goreti quien ha hecho que todo sea posible, por su comprensión, amor y ayuda.

A cada una de las personas involucradas en este proceso, a mis maestros académicos y de vida, a todo el personal médico, de enfermería, administrativo, y a todas esas personas que sin ser docentes me han enseñado lo que es ser PEDIATRA.

A ti Rocío por volverte mi madre durante este proceso, por tus consejos, por escucharme y por esos regaños.

A cada uno de mis compañeros que hicieron esta la mejor de las aventuras, que se volvieron piezas fundamentales durante este proceso, quienes hoy son mis amigos.

A mis mayores maestros, a cada uno de los niños del Instituto que me permitieron acompañarlos y que sin ellos esto no sería posible. Gracias por enseñarme que la vida es más que una guardia, que el día a día es una lucha constante, a esos niños que sin dejar de luchar ya no están con nosotros.

ÍNDICE

RESUMEN	ii
1. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO	1
1.1 <i>Historia de la anafilaxia</i>	1
1.2 <i>Epidemiología de la anafilaxia</i>	1
1.3 <i>Fisiopatología de la anafilaxia</i>	1
1.4 <i>Agentes que provocan anafilaxia</i>	3
1.4.1 <i>Alimentos</i>	3
1.4.2 <i>Picadura de himenópteros</i>	3
1.4.3 <i>Medicamentos</i>	4
1.4.4 <i>Látex</i>	4
1.4.5 <i>Inducida por ejercicio</i>	4
1.5 <i>Diagnóstico</i>	6
1.5.1 <i>Criterios de gravedad</i>	4
1.5.2 <i>Pruebas diagnósticas</i>	4
1.6 <i>Tratamiento</i>	8
1.6.1 <i>Adrenalina</i>	8
1.6.2 <i>Esteroides</i>	9
1.6.3 <i>Antihistaminicos</i>	9
1.6.4 <i>Guia para manejo de anafilaxia</i>	9
2. OBJETIVOS Y METODOS	10
3. RESULTADOS	11
4. CONCLUSIONES	12
5. REFERENCIAS	13

RESUMEN

El término anafilaxia se acuñó en 1905, momento desde el cual se tiene conocimiento de la anafilaxia como una entidad patológica.

Las enfermedades alérgicas afectan a cerca de mil millones de personas en todo el mundo². Más del 5% de la población en Estados Unidos han presentado anafilaxia. La tasa de incidencia de anafilaxia en niños es desconocida. La anafilaxia es una reacción alérgica sistémica grave potencialmente mortal,⁷ implica la degranulación de los mastocitos y en menor medida de los basófilos que conducen a la liberación sistémica de histamina.

La causa de la anafilaxia puede ser por diversos factores, de los agentes más comunes asociados a anafilaxia, se encuentran picaduras de insectos, alimentos, látex y medicamentos. Clasificándose en agentes que desencadenan la liberación de mediadores de los mastocitos, ya sea mediados por anticuerpos (alérgicos) o no mediados por anticuerpos (no alérgicos). Factores genéticos, culturales, hábitos alimenticios, exposiciones ambientales, pueden estar relacionados en el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad tipo I lo que podría explicar por qué la incidencia de la etiología en la anafilaxia varía en algunas regiones.⁷

El diagnóstico deberá basarse en los criterios establecidos en 2010 por el Instituto Nacional de Alergia, Inmunología y Enfermedades Infecciosas (NIAID)^{8,9}, los cuales tienen un valor predictivo positivo de 69% comparado con un valor predictivo negativo del 98%.^{11,12}

Dentro de los síntomas más frecuentes encontramos la urticaria y angioedema^{13,14,15}. Entre menor sea el tiempo de exposición al alérgeno y la presentación de anafilaxia existe mayor probabilidad que la reacción sea más grave y con mayor morbimortalidad.¹⁶

1. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

1.1 *Historia de la anafilaxia*

El término “anafilaxia” proviene del griego (“ana” sin, “phylaxis” protección) y se acuñó en 1905 por dos investigadores franceses, Richet y Portier. Los cuales fueron invitados por el Príncipe Alberto I de Mónaco, para realizar estudios por sobre la toxina producida por los tentáculos de una medusa llamada Physalia, para desarrollar un antisuero protector preventivo, ya que el príncipe desarrollo sensibilidad a esta medusa; al aislar la toxina empezaron a vacunar perros, con la esperanza de conseguir protección o profilaxis, encontrando posteriormente que con dosis menores presentaban síntomas de una nueva enfermedad. A lo que ellos llamaron anafilaxia o sin protección.^{1,21}

1.2 *Epidemiología de la anafilaxia*

Las enfermedades alérgicas afectan a cerca de mil millones de personas en todo el mundo². Mas del 5% de la población en estados unidos han presentado anafilaxia. La tasa de incidencia de anafilaxia en niños es desconocida, debido en muchas ocasiones a que no se clasifica de forma adecuada dentro de los diagnósticos reportados. Sin embargo, existe un incremento en la tasa de ocurrencia de anafilaxia en las primeras dos décadas de la vida.^{3,4,5,6}. La prevalencia de choque anafiláctico tiene una prevalencia variable, dependiendo de la población, en Estados Unidos, se registran 7.6 casos por cada 100 000 habitantes al año, y se reporta en un 30 a 50 % de los casos por alimentos, con una mortalidad de hasta 1500 año.³³

1.3 *Fisiopatología de la anafilaxia*

La anafilaxia es una reacción alérgica sistémica grave potencialmente mortal,⁷ implica la degranulación de los mastocitos y en menor medida de los basófilos que conducen a la liberación sistémica de histamina (**Diagrama 1**). Principalmente se encuentra es mediado por IgE pudiendo ser causado por vías alternas que involucran mastocitos-basófilos, o complemento. El choque anafiláctico se produce por una reacción de hipersensibilidad tipo I.³³

Fisiopatología anafilaxia

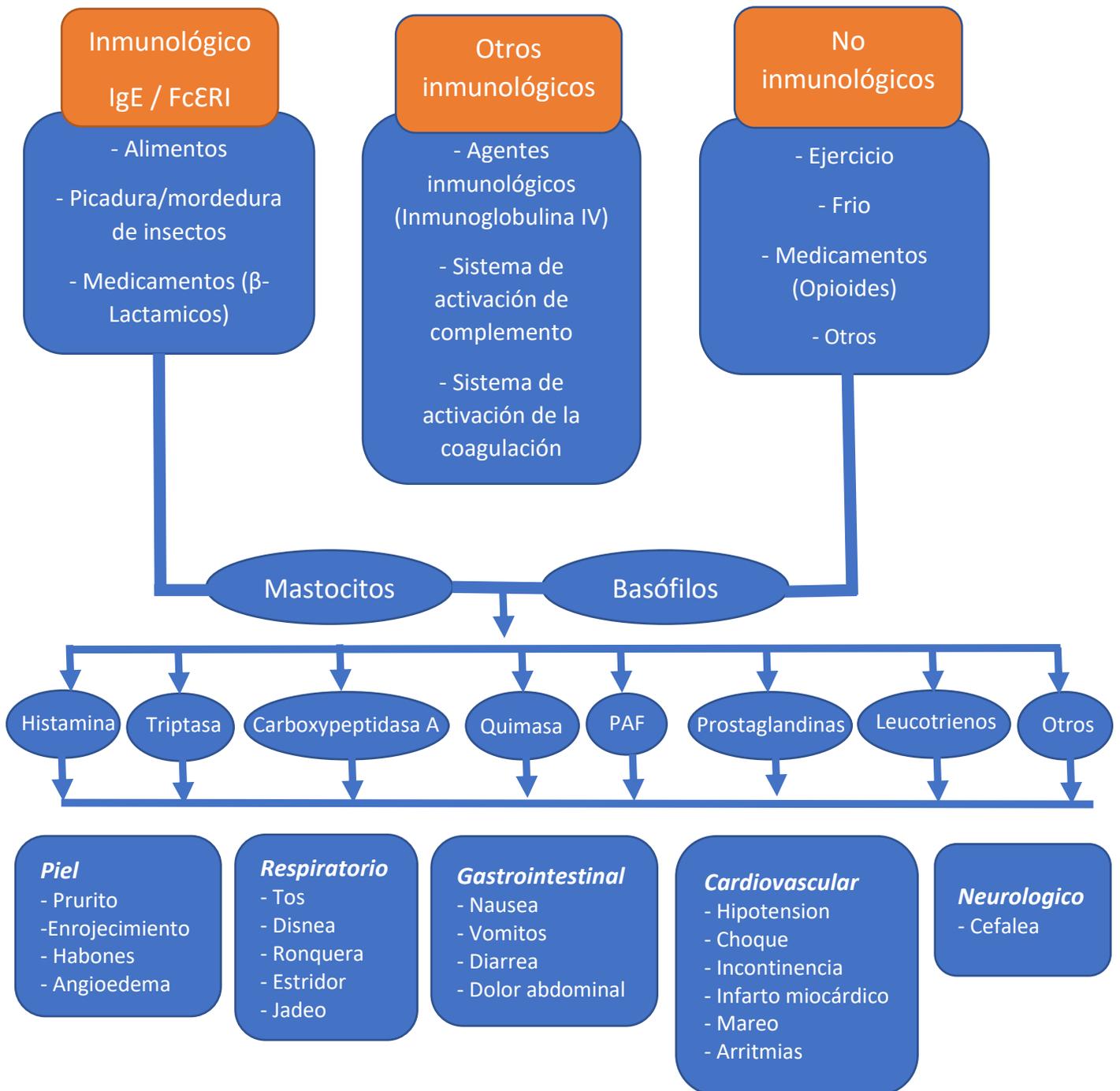


Diagrama 1. Tomado de Leung, D. Y., Szefer, S. J., Akdis, C. A., Bonilla, F. A., & Sampson, H. (2015). *Pediatric allergy: principles and practice*. Elsevier Health Sciences.

1.4 *Agentes que provocan anafilaxia*

La anafilaxia puede ser clasificada en base al factor que la desencadena,²⁸ de los agentes más comunes asociados a anafilaxia, se encuentran picaduras de insectos, alimentos, látex y medicamentos. Clasificándose en agentes que desencadena la liberación de mediadores de los mastocitos, ya sea mediados por anticuerpos (alérgicos) o no mediados por anticuerpos (no alérgicos). Factores genéticos, culturales, hábitos alimenticios, exposiciones ambientales, pueden estar relacionados en el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad tipo I lo que podría explicar por que la incidencia de la etiología en la anafilaxia varia en algunas regiones.⁷ Las causas mas frecuentes de anafilaxia se encuentran enlistadas en la tabla 1.

1.4.1 *Alimentos*

Se considera la primera causa de anafilaxia en niños y adolescentes. La frecuencia de acuerdo a los alimentos varia de acuerdo a cada región encontrándose de forma mas frecuente la leche, huevo, pescado, legumbres y frutos secos. En este caso el inicio de los síntomas ocurre por lo regular en la primera hora posterior a al exposición con el alimento que puede ser de forma directa o inadvertida. Reportándose en algunas ocasiones reacciones retardadas de 4 a 5 horas después de la exposición.²⁹

1.4.2 *Picadura de himenópteros*

Se considera la segunda causa de anafilaxia en pediatría, la prevalencia de choque anafiláctico por picadura de abeja es de 21%, y de avispa 19.9%, aunque no existen cifras exactas en población pediátrica. La aparición de los síntomas es de forma rápida y la muerte se puede producir en los primeros 30 minutos posterior a la picadura. La frecuencia de reacciones sistémicas por picadura en niños se ha reportado del 1%. El riesgo de una reacción sistémica tras una reacción previa es del 10% que pueden presentarse de gravedad similar o más leves y en menor frecuencia síntomas más graves.^{10,30}

1.4.3 Medicamentos

La mayoría de las muertes asociadas a anafilaxia se relacionan con medicamentos. La incidencia en México, en pacientes hospitalizados es de 6.7% y la mortalidad por choque anafiláctico es de 1 de cada 10,000 casos. Los agentes frecuentemente asociados son antibióticos, agentes antiinflamatorios, anestésicos y medios de contraste. pacientes con anafilaxia encontraron que la hipotensión se presenta de poco frecuente, pero se ha visto que se presenta como un marcador de gravedad. Existen factores genéticos, metabólicos y ambientales que predisponen a reacciones de anafilaxia. La mayoría de estas reacciones son mediadas por IgE, siendo productos químicos no inmunogenicos de bajo peso molecular (inferior a 1000).¹

1.4.4 Látex

Los niños que presentan algún tipo de malformación genitourinario y/o espina bífida, se ha visto que presentan un mayor riesgo de sensibilización y posteriormente una mayor incidencia de alergia a latex.²⁷ Los mecanismos implicados son mediados por reacciones de hipersensibilidad tipo I y tipo IV. En la Tipo I, se ha establecido una asociación de IgE específica contra la proteína de látex con manifestaciones clínicas como urticaria por contacto, urticaria generalizada, rinitis, conjuntivitis, asma y anafilaxia.³⁴

1.4.5 Inducida por ejercicio

Es muy poco frecuente, con una prevalencia estimada del 0.048% en adolescentes entre 11 y 15 años de edad. Y se encuentra asociada a antecedente de atopia y en algún caso herencia familiar autosómica dominante asociada a HLA A3B8DR3.²⁷ En el 30 a 50% de los casos se cuenta con antecedente de ingerir un alimento al que se está sensibilizado. Otros factores que se han visto asociados es la ingesta de AINE, la exposición a ambientes fríos, cálidos, húmedos, menstruación, amalgamas dentales.²⁷

Tabla 1. Causas mas frecuentes de anafilaxia

ETIOLOGIA	MECANISMO
Alimentos: leche, huevo, frutos secos, pescado, legumbres	Inmunológico dependiente de IgE
Picaduras de insectos: Himenópteros (abeja, avispa)	Inmunológico dependiente de IgE
Medicamentos: Betalactámicos (amoxicilina) y AINES (Ibuprofeno, metamizol), quimioterápicos	Inmunológico dependiente de IgE
Medios de contraste radiológico, opiáceos, algunos AINES	No inmunológico
Agentes biológicos: vacunas, Anticuerpos monoclonales, Inmunoterapia con alérgenos	Inmunológico dependiente de IgE
Hemoderivados, dextranos	Inmunológico no dependiente de IgE
Látex: Guantes, chupetes, juguetes, pañales, globos, colchonetas	Inmunológico dependiente de IgE
Inhalantes: epitelios, pólenes	Inmunológico dependiente de IgE
Factores físicos: ejercicio, frío, calor, radiación solar	No inmunológico
Anafilaxia idiopática: considerar alérgenos ocultos y nuevos alérgenos. Descartar síndrome de activación mastocitaria	Idiopático

Tomado de http://www.seicap.es/manual-de-anafilaxia-pedi%C3%A1trica_44775.pdf

1.5 Diagnóstico

De acuerdo al Instituto nacional de alergia, inmunología y enfermedades infecciosas (NIAID) en 2010^{8,9,10}. se establecieron los siguientes criterios diagnósticos de anafilaxia los cuales se encuentran enlistados en la tabla 2.

Tabla 2. Criterios Anafilaxia

La presencia de 1 de los siguientes 3 criterios sugiere el diagnostico de Anafilaxia:
<p>1. Inicio súbito de la enfermedad (minutos o algunas horas) de afección de piel, mucosa, o ambos, (urticaria generalizada, prurito, enrojecimiento, angioedema) y al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Compromiso respiratorio (disnea, broncoespasmo, sibilancias, estridor, reducción de FEP, hipoxemia)b. Reducción de la presión arterial o síntomas asociados a disfunción orgánica (hipotonía, síncope, incontinencia)
<p>1.6 Dos o más de los siguientes que ocurren rápidamente <i>después</i> de la exposición a algún alérgeno probable para el paciente (minutos o algunas horas):</p> <ul style="list-style-type: none">a. Afección de piel o mucosas, (urticaria generalizada, prurito, edema de lengua, labios o úvula)b. Compromiso respiratorio (disnea, broncoespasmo, sibilancias, estridor reducción FEP)c. Disminución de la presión arterial asociado a síntomas (hipotonía, síncope, incontinencia)d. Persistencia de síntomas gastrointestinales
<p>2. Disminución de la presión arterial posterior a la exposición de alérgenos conocidos para el paciente (minutos o varias horas):</p> <ul style="list-style-type: none">a. Lactantes y niños: presión arterial sistólica baja o más del 30% de disminución de la presión arterial sistólicab. Adultos presión sistólica menos de 90 mmHg o disminución de más del 30% de la inicial.

Un estudio de cohortes retrospectivo de 214 pacientes atendidos en urgencias, comprobaron que estos criterios tienen un valor predictivo positivo de 69% comprado con un valor predictivo negativo del 98%.^{11,12}

Dentro de los síntomas más frecuentes encontramos la urticaria y angioedema^{13,14,15}. Entre menor sea el tiempo de exposición al alérgeno y la presentación de anafilaxia existe mayor probabilidad que la reacción se mas grave y con mayor morbimortalidad.¹⁶ De acuerdo a un estudio realizado en el Hospital

Pediátrico de Alberta en el que se describió la calidad de atención en urgencias para pacientes con anafilaxia encontraron que la hipotensión se presenta de poco frecuente, pero se ha visto que se presenta como un marcador de gravedad.

1.5.1 Criterios de gravedad

Se puede determinar la gravedad del episodio de anafilaxia de acuerdo a lo síntomas presentados. Como podemos observar en la tabla 3.

Tabla 3. Criterios de gravedad

Criterios de gravedad			
	Leve	Moderada	Grave
Cutáneo	Aparición súbita de picor de ojos y nariz Prurito generalizado Eritema Urticaria Angioedema	Igual	Igual
Digestivo	Prurito local Edema labial Náuseas o vómitos Dolor abdominal leve	Algunas de los anteriores Diarrea Dolor abdominal (cólico) Vómitos Recurrentes	Alguno de los anteriores Pérdidas control intestinal
Respiratorio	Rinitis Prurito faríngeo Opresión torácica Sibilancias leves	Alguno de los anteriores Disfonía, tos perruna Disnea Sibilancias moderadas	Alguno de los anteriores Saturación de O ₂ < 92% Cianosis Paro respiratorio
Cardiovascular	Taquicardia (aumento de 15 lpm)	Taquicardia (aumento de 15 lpm)	Hipotensión y colapso Arritmia, bradicardia Paro cardiorrespiratorio
Neurológico	Cambio en el nivel de actividad Ansiedad	Mareo Sensación de muerte inminente	Confusión Pérdida de la conciencia

Tabla tomada de Zudaire, L. E., de la Lama, M. D. O., & Rodríguez, C. S. ANAFILAXIA EN PEDIATRÍA. Protoc diagn ter pediatr. 2013;1:63-80. Los síntomas en negritas son indicación absoluta para el uso de Adrenalina.

1.5.2 Pruebas diagnosticas

Aunque no existe actualmente una prueba que pueda diagnosticarnos o predecirnos que pacientes serán susceptibles a reacciones alérgicas, existen algunas que pudieran ser en un futuro útiles para su diagnóstico. El factor activador de plaquetas es una prueba que se ha visto que se eleva en un 20 % de los pacientes que solo presentan reacciones cutáneas, en un 67% de las reacciones anafilácticas sin hipotensión o afección respiratoria grave, y se eleva en un 100% de los pacientes con signos graves de anafilaxia^{17,18}.

1.6 Tratamiento

Uno de los principales objetivos en el tratamiento de anafilaxia es eliminar la exposición del alérgeno causante o desencadenante de la reacción, para evitar la activación y liberación de mastocitos basófilos, así como producción adicional de mediadores como histamina, triptasa, leucotrienos, prostaglandinas y factor activador de plaquetas.

1.6.1 Adrenalina

La adrenalina intramuscular hasta ahora es el pilar del tratamiento en reacciones anafilácticas, siempre debe de ser considerado como el tratamiento de primera línea en la anafilaxia, el retraso en su aplicación se asocia a un mayor índice de mortalidad, encefalopatía hipóxica, y reacción bifásica^{22,23}. Por lo que el instaurar el tratamiento de forma inmediata al identificarse el cuadro de anafilaxia es de vital importancia. La adrenalina actúa como un agonista alfa-1, los receptores producen vasoconstricción y una disminución en el edema de las mucosas de las vías aéreas respiratorias, mientras que la estimulación de los receptores beta-1 provoca una disminución en la liberación de mediadores y disminución en las resistencias venosas hepáticas por lo tanto un incremento en el retorno venoso.²² La dosis de adrenalina para un cuadro de anafilaxia es de 0.01 mg/kg, intramuscular en una dosis de 1:1000. Con una dosis máxima inicial de 0.5 mg en adultos o cuando su peso es mayor a 50 kg y de 0.3 mg en niños. La vía de administración de elección es intramuscular y el sitio de aplicación es la cara anterolateral media del muslo, se prefiere esta vía por que se alcanzan concentraciones plasmáticas y tisulares más rápidamente que por la vía subcutánea, y de forma más segura la que la intravenosa²⁴. Se deberá de evitar la aplicación de adrenalina intravenosa por el riesgo que existe de arritmias, a excepción de cuando se presenta un cuadro que no responda a varias dosis de adrenalina y que se deberá de iniciar adrenalina en infusión, con una monitorización adecuada a una dosis de 0.1 a 1 mcg/kgmin. En caso de presentar estridor laríngeo debido a la presencia de edema laríngeo, se podrá utilizar adrenalina nebulizada de 2 a 5 ml^{25,26,27}.

Existen dispositivos autoinyectores con presentaciones para adultos o mayores de 25 kg de 0.3 mg y de 0.15 mg para pacientes menores de 25 kg. Se deberá de revalorar la re-aplicación de adrenalina cada 5-15 minutos en caso de no mejorar con la dosis inicial y valorar el inicio de adrenalina en infusión.

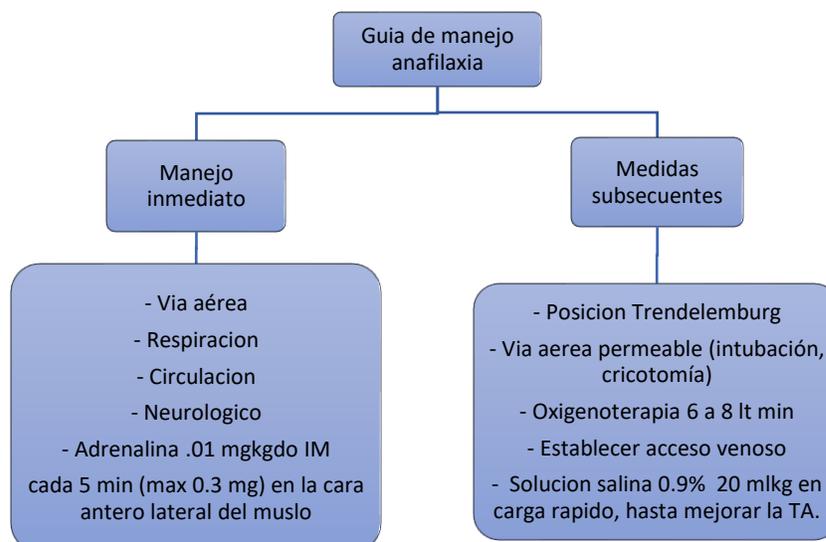
1.6.2 Esteroides

No existen estudios que demuestren la utilidad o que apoyen su uso de forma rutinaria en el manejo de anafilaxia. Sin embargo, se deberán de considerar como tratamiento adyuvante para el manejo de anafilaxia especialmente en aquellos que tuvieron edema de vías aéreas, síntomas respiratorios o con antecedente de asma⁹. Los esteroides nunca deben de ser manejados como una terapia sustitutiva de adrenalina.

1.6.3 Antihistamínicos

Bloqueadores de histamina-1 como difenhidramina, pueden reducir la urticaria, pero no tienen efectos sobre la fisiopatología de la anafilaxia. Podrían utilizarse en pacientes que presentan urticaria o angioedema como manejo sintomático. Los bloqueadores de histamina 2 como la ranitidina, tampoco está clara su utilizad, sin embargo, se ha visto eficacia en el manejo de urticaria en adultos.

1.6.4 Guía para manejo de anafilaxia



2 OBJETIVOS Y MÉTODOS

2.1 Objetivos

- Realizar una revisión de la bibliografía actual sobre anafilaxia en pacientes pediátricos
- Describir y establecer las principales causas de anafilaxia en niños
- Realizar diagramas de flujos para el manejo de anafilaxia en niños

2.2 Métodos

Se realizó una revisión de la literatura actualizada, y se sintetizó la información obtenida, realizando un análisis de la información con mayor impacto referente a anafilaxia. Se realizó una búsqueda electrónica y bibliográfica en diversos motores de búsquedas, y revistas de divulgación científica, siendo las más importantes OVID SP, Science Direct, EBSCO HOST.

3 RESULTADOS

Se encontraron mas de 50 articulos referentes al tema de anafilaxia, se consideraron para la revisión los que contaban con mayor impacto, y lo que hacían referencia a pacientes pediátricos. Encontrandose la anafilaxia como un diagnostico que no se considera en muchas de las ocasiones, y con perdida de la información, ya que no se registra de forma apropiada como diagnostico de ingreso en muchos centros hospitalarios, lo que dificulta obtener cifras reales en cuanto a prevalencia e incidencia.

En cuanto a la fisiopatología aun existen muchos mecanismos que no quedan claros respecto a la anafilaxia, por lo que se deberán de continuar realizando estudios para conocer todos los mecanismo inmunológicos implicados.

En cuanto al tratamiento se ha consolidado la adrenalina como la piedra angular del tratamiento, por lo que se deberán de establecer protocolos para realizar una detección temprana de anafilaxia, ya que el retraso en la instauración del manejo podría tener efectos adversos sobre

4 CONCLUSIONES

La anafilaxia sigue siendo una patología con un índice de morbimortalidad alto si no se realiza un diagnóstico y manejo oportuno, por lo que se vuelve de vital importancia, realizar revisión bibliográfica constante para conocer las actualizaciones en cuanto al diagnóstico y manejo. Al contar con tasas de incidencia y prevalencia subestimadas debido a que en muchas ocasiones el diagnóstico no se establece en los sistemas estadísticos de diagnóstico de ingreso. Se vuelve sumamente importante concientizar en cuanto a los criterios diagnósticos de anafilaxia, y evitar un diagnóstico erróneo.

El tratamiento con adrenalina sigue siendo fundamental ya que el retraso o la mala aplicación puede ocasionar serias complicaciones, e inclusive llevar al paciente a la muerte. Se deben de establecer algoritmos de manejo que sean simples y puedan ser llevados por cualquier personal de salud, en cualquiera de los niveles de atención. La difusión de estas actualizaciones debe de ser constante, permitiendo que el personal médico pueda tener los conocimientos para evitar el retraso en el diagnóstico y tratamiento de la anafilaxia.

5 REFERENCIAS

1. Bellanti, J. (Ed.). (2013). *Immunology* (Vol. 6). Springer Science & Business Media.
2. Medina-Hernández, A., Huerta-Hernández, R. E., Góngora-Meléndez, M. A., Domínguez-Silva, M. G., Mendoza-Hernández, D. A., Romero-Tapia, S., ... & del Carmen Zárate-Hernández, M. (2015). Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con sospecha de alergia alimentaria en México. Estudio Mexipreval. *Revista Alergia México*, 62(1), 28-40.
3. Leung, D. Y., Szeffler, S. J., Akdis, C. A., Bonilla, F. A., & Sampson, H. (2015). *Pediatric allergy: principles and practice*. Elsevier Health Sciences.
4. Simons, F. E. R., & Sampson, H. A. (2008). Anaphylaxis epidemic: fact or fiction?. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122(6), 1166-1168.
5. Clark, S., & Camargo, C. A. (2007). Epidemiology of anaphylaxis. *Immunology and allergy clinics of North America*, 27(2), 145-163.
6. Lin, R. Y., Anderson, A. S., Shah, S. N., & Nurruzzaman, F. (2008). Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990–2006. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 101(4), 387-393.
7. Fuzak, J. K., & Trainor, J. (2013). Comparison of the incidence, etiology, and management of anaphylaxis over time. *Pediatric emergency care*, 29(2), 131-135.
8. Burks, A. W., Jones, S. M., Boyce, J. A., Sicherer, S. H., Wood, R. A., Assa'ad, A., & Sampson, H. A. (2011). NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population. *Pediatrics*, *peds-2011*.
9. Farbman, K. S., & Michelson, K. A. (2016). Anaphylaxis in children. *Current opinion in pediatrics*, 28(3), 294.
10. Sampson, H. A., Muñoz-Furlong, A., Campbell, R. L., Adkinson, N. F., Bock, S. A., Branum, A., ... & Gidudu, J. (2006). 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. *Annals of emergency medicine*, 47(4), 373-380.
11. Kemp, A. M., & Kemp, S. F. (2014). Pharmacotherapy in refractory anaphylaxis: when intramuscular epinephrine fails. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 14(4), 371-378.
12. Campbell, R. L., Hagan, J. B., Manivannan, V., Decker, W. W., Kanthala, A. R., Bellolio, M. F., ... & Li, J. T. (2012). Evaluation of National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(3), 748-752.
13. Webb, L. M., & Lieberman, P. (2006). Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 97(1), 39-43.
14. Castells, M. C., Horan, R. F., & Sheffer, A. L. (2003). Exercise-induced anaphylaxis. *Current allergy and asthma reports*, 3(1), 15-21.
15. Ditto, A. M., Harris, K. E., Krasnick, J., Miller, M. A., & Patterson, R. (1996). Idiopathic anaphylaxis: a series of 335 cases. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 77(4), 285-291.

16. Lockey, R. F., Benedict, L. M., Turkeltaub, P. C., & Bukantz, S. C. (1987). Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 79(4), 660-677.
17. Vadas, P., Perelman, B., & Liss, G. (2013). Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(1), 144-149.
18. Gill, P., Jindal, N. L., Jagdis, A., & Vadas, P. (2015). Platelets in the immune response: revisiting platelet-activating factor in anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(6), 1424-1432.
19. Lee, S., Bellolio, M. F., Hess, E. P., & Campbell, R. L. (2014). Predictors of biphasic reactions in the emergency department for patients with anaphylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2(3), 281-287.
20. Campbell, R. L., Li, J. T., Nicklas, R. A., & Sadosty, A. T. (2014). Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 113(6), 599-608.
21. Soetens, F. M. (2004). Anaphylaxis during anaesthesia: diagnosis and treatment. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 55, 229-238.
22. Simons, F. E. R., Arduoso, L. R., Bilò, M. B., El-Gamal, Y. M., Ledford, D. K., Ring, J., ... & Thong, B. Y. (2011). World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal*, 4(2), 13.
23. Pumphrey, R. (2004). Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction?. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 4(4), 285-290.
24. Simons, F. E. R., Roberts, J. R., Gu, X., & Simons, K. J. (1998). Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 101(1), 33-37.
25. Muraro, A., Roberts, G., Clark, A., Eigenmann, P. A., Halken, S., Lack, G., ... & Rancé, F. (2007). The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*, 62(8), 857-871.
26. Muraro, A., Roberts, G., Worm, M., Bilò, M. B., Brockow, K., Fernández Rivas, M., ... & Bindslev-Jensen, C. (2014). Anaphylaxis: guidelines from the European academy of allergy and clinical immunology. *Allergy*, 69(8), 1026-1045.
27. Juliá Benito, J. C., Sanchez Salguero, C. A., Alvarado Izquierdo, M. I., & Alvarez Caro, F. (Mayo de 2017). *Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica*. Obtenido de http://www.seicap.es/manual-de-anafilaxia-pedi%C3%A1trica_44775.pdf
28. Muraro, A., Lemanske, R. F., Castells, M., Torres, M. J., Khan, D., Simon, H. U., ... & Worm, M. (2017). Precision Medicine in Allergic Disease—Food Allergy, Drug Allergy, and
29. Anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *Allergy*.
30. Grabenhenrich, L. B., Dölle, S., Moneret-Vautrin, A., Köhli, A., Lange, L., Spindler, T., ... & Scherer, K. (2016). Anaphylaxis in children and adolescents: the European Anaphylaxis Registry. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(4), 1128-1137.

31. Simons, F. E. R., & Sampson, H. A. (2015). Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(5), 1125-1131.
32. Zudaire, L. E., de la Lama, M. D. O., & Rodríguez, C. S. ANAFILAXIA EN PEDIATRÍA. *Protoc diagn ter pediatr.* 2013;1:63-80.
33. Méndez, J. I., Huerta, J. G., Bellanti, J. A., Ovilla, R., & Escobar, A. (2008). Alergia: enfermedad multisistémica. *Capítulo, 7*, 95-98.