

Anafilaxia en niños y adultos: prevención, diagnóstico y tratamiento

Anaphylaxis in children and adults: prevention, diagnosis and treatment

Juan José Luis Sienra-Monge,¹ Elsy Maureen Navarrete-Rodríguez,²
Uriel Chávez- Flores,³ Miguel Angel Lezana-Fernández,⁴
Ricardo Alexis Baeza-Bastarrachea,² Manuel Antonio Baeza-Bacab,⁵
Alberto José Escalante-Domínguez,⁶ Alejandra Macías-Weinmann,⁷
Armando Magaña-Cobos,⁸ Blanca Del-Río-Navarro,⁹ Carlos Torres-Lozano,¹⁰
Elizabeth Estrada-Reyes,¹¹ Freya Helena Campos-Romero,¹²
Javier Gómez-Vera,¹³ Javier Mancilla-Ramírez,¹⁴ Jorge Alberto Castañón-González,¹⁵
José de Jesús Leija-Martínez,⁴ José Roberto Fernández-Soto,¹⁶
Margarita Ortega- Cisneros,¹⁷ María Cristina Sifuentes-Valenzuela,¹⁸
María de La Paz Hernández- Román,¹⁹ Mario Alberto Bermejo-Guevara,²⁰
Mario Luis Pineda-Maldonado,²¹ Miriam Ortega-Maldonado,¹⁸
Onofre Muñoz-Hernández,²² Victoria Cardona,²³ Fernando Meneses-González.⁴

- ¹ Hospital Infantil de México «Federico Gómez». Subdirección de Pediatría Ambulatoria
- ² Hospital Infantil de México «Federico Gómez». Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.
- ³ Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Práctica privada, Ocotlán, Jalisco.
- ⁴ Comisión Nacional de Arbitraje Médico. Dirección General de Difusión e Investigación.
- ⁵ Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán.
- ⁶ Universidad Autónoma de Baja California en Hospital General de Tijuana.
- ⁷ Consejo Nacional de Inmunología Clínica y Alergia.
- ⁸ Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Hospital Ángeles Torreón, Coahuila.
- ⁹ Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia.
- ¹⁰ Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.
- ¹¹ Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Hospital Ángeles Metropolitano, Ciudad de México.
- ¹² Hospital Central Sur Alta Especialidad, Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Ciudad de México.
- ¹³ Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia.
- ¹⁴ Academia Mexicana de Pediatría; Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional; Dirección General de Calidad y Educación en Salud, Secretaría de Salud.
- ¹⁵ Hospital Juárez de México. Unidad de Cuidados Intensivos y Medicina Crítica, Ciudad de México.
- ¹⁶ Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Hospital Ángeles León, Guanajuato.
- ¹⁷ Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Profesora Titular de la Residencia en Alergia e Inmunología Clínica.
- ¹⁸ Facultad de Odontología. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México.
- ¹⁹ Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Práctica Privada, Hospital San José. Celaya, Guanajuato.
- ²⁰ Hospital Juárez de México, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Ciudad de México.
- ²¹ Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud. Hospital General de Zona No. 11, Instituto Mexicano del Seguro Social. Nuevo Laredo, Tamaulipas.
- ²² Comisión Nacional de Arbitraje Médico. Comisionado Nacional.
- ²³ Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Servicio de Medicina Interna, Sección de Alergología, Barcelona, España

Correspondencia:

FMG, fmeneseg@conamed.gob.mx

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses que haya afectado el sano juicio para la realización de estas recomendaciones. Declaramos además, no haber recibido ningún tipo de beneficio monetario, bienes ni subsidios de alguna fuente. Asimismo, las personas que han participado en la recolección de la información y en la preparación del documento, han sido identificadas en los autores y han aceptado dicha mención.

Citar como:

Sienra-Monge JJL, Navarrete-Rodríguez EM, Chávez-Flores U, Lezana-Fernández MA, Baeza-Bastarrachea RA, Baeza-Bacab MA et al. *Anafilaxia en niños y adultos: prevención, diagnóstico y tratamiento*. Rev CONAMED 2019; 24(3): 107-164.

Recibido: 30/05/2019.

Aceptado: 12/06/2019.

RESUMEN

La anafilaxia es una condición que requiere asistencia inmediata para su resolución, se puede presentar en diferentes entornos: consultorio, hospital, escuela, hogar o en algún otro espacio público. La información aquí contenida forma parte de lineamientos conocidos sobre prevención, diagnóstico y tratamiento. Se abordan aspectos epidemiológicos, desencadenantes, factores de riesgo y cofactores; se explican de una manera didáctica los mecanismos fisiopatológicos que se traducen en fenotipos de presentación. Se enfatiza el diagnóstico clínico con base en criterios ya establecidos, se mencionan clasificaciones para evaluar la gravedad de la reacción, así como el rol de las pruebas clínicas o de laboratorio. Como aspectos de relevancia, se abordan el tratamiento de primera elección con adrenalina, instrucciones sobre autoinyectores y diferentes elementos para el tratamiento complementario y de segunda elección. También se refieren aspectos a considerar al dar de alta a un paciente y medidas de seguimiento, con un énfasis preventivo en la comunidad. Finalmente, se menciona el abordaje en el consultorio de alergia para decidir sobre opciones de inmunomodulación.

Palabras clave: Anafilaxia, factores de riesgo, cofactores, clasificación, gravedad, diagnóstico diferencial, laboratorio, epinefrina (adrenalina), autoinyectores, tratamiento, anafilaxia refractaria, prevención, seguimiento, inmunoterapia.

ABSTRACT

Anaphylaxis is a condition that requires immediate assistance for its resolution, it can occur in different settings: office, hospital, school, home or some other public space. The information contained herein forms part of known guidelines on prevention, diagnosis and treatment. Epidemiological aspects, triggers, risk factors and co-factors are addressed; physiopathological mechanisms that are translated into presentation phenotypes are explained in a didactic way. Clinical diagnosis is emphasized based on established criteria, classifications are mentioned to evaluate the severity of the reaction, as well as the role of clinical or laboratory tests. As relevant aspects, the first choice treatment with adrenaline, instructions on auto-injectors and different elements for the complementary and second choice treatment are dealt with. They also refer to aspects to consider when discharging a patient and follow-up measures, with a preventive emphasis on the community. Finally, the allergy clinic approach to deciding on immunomodulation options is mentioned.

Keywords: Anaphylaxis, risk factors, cofactors, classification, severity, differential diagnosis, laboratory, epinephrine (adrenaline), auto-injectors, treatment, refractory anaphylaxis, prevention, follow-up, immunotherapy.

Limitación de

responsabilidad. A pesar de que los autores atendieron con especial cuidado las dosis de medicamentos que se presentan en textos, cuadros o figuras, la dosificación adecuada en cada caso deberá ser comprobada por el profesional que prescribe el medicamento, además de que requiere ser individualizada de acuerdo a las necesidades del paciente, los recursos materiales disponibles y las habilidades que se tengan. Algunas de estas recomendaciones pueden cambiar con el transcurso del tiempo.

Nota sobre empleo de diagramas y algoritmos.

Ningún diagrama o algoritmo puede mostrar toda la complejidad y todos los elementos que respaldan la toma de decisiones respecto a un caso clínico en particular. Tienen la principal finalidad de orientar sobre la toma de decisiones, por lo que cada caso estará sujeto a la mejor opinión del médico tratante y sobre las bases del paciente de forma individualizada.

METODOLOGÍA

Este documento fue creado debido a la necesidad de contar con información actualizada en idioma español para el sistema de salud pública y privado en México y trata sobre la problemática de la anafilaxia con miras a fortalecer la calidad de la atención médica y la seguridad del paciente. Se apoyó de una propuesta operativa presentada por la Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED). Para su realización se integró a un grupo de especialistas en diferentes campos con la finalidad de preparar un documento técnico que incluyera aspectos sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de anafilaxia que posteriormente fuera de utilidad para el desarrollo de varias infografías. Se inició con una búsqueda exhaustiva de bibliografía en varias

fuentes (Medline a través del motor de búsqueda PubMed, bases de datos de revisiones sistemáticas: Cochrane Library, DARE), motores de búsqueda en redes informáticas de medicina, búsqueda manual en revistas, revisiones de comunicaciones de congresos y otras guías clínicas (*UK NICE Guidelines, BSACI Guidelines, World Allergy Organization Guidelines, Joint Task Force on Practice Parameters, GALAXIA: Guía de actuación en AnafILAXIA*). Se utilizaron principalmente guías internacionales y documentos de posición, sin dejar fuera bibliografías que se consideraron importantes, que son referencias históricas o que fueran documentos técnicos necesarios para dosis de medicamentos. Para la mayoría de las secciones se puso énfasis en los documentos publicados dentro de los últimos cinco años y aquellos escritos enfocados a

estudios tipo revisiones, ensayos aleatorizados e investigaciones realizadas en humanos. Se optó por presentar datos descriptivos y emprender un resumen narrativo y entendible de la evidencia con cuadros, figuras y diagramas que facilitan su comprensión. Posteriormente se invitó a un grupo de expertos que también son profesionales de la salud y que trabajan en disciplinas relacionadas a esta área de conocimiento para el proceso de revisión y autorización del documento.

INTRODUCCIÓN

La anafilaxia es una reacción grave de hipersensibilidad sistémica o generalizada que pone en riesgo la vida.^{1,2} Su inicio es súbito e inesperado, por lo que la muerte puede ocurrir en minutos o pocas horas después ante la exposición de un desencadenante conocido o desconocido.³ La definición no incluye el término choque anafiláctico debido a que la hipotensión y el choque no se presentan necesariamente en todos los casos. El término anafilaxia debe privilegiarse y se recomienda evitar otras terminologías como «pseudanafilaxia» o «reacción anafilactoide».¹

Esta revisión bibliográfica aborda aspectos sobre epidemiología, factores desencadenantes, factores de riesgo, fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y prevención en diferentes contextos, incluyendo la comunidad. Se presenta evidencia para el adecuado diagnóstico clínico, el tratamiento efectivo de la emergencia anafiláctica y la aplicación de estrategias preventivas con la finalidad de exentar costos en hospitalización y terapia intensiva.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de anafilaxia es difícil de precisar en la población general debido a variaciones geográficas, demográficas, al uso de distintas definiciones y a mediciones epidemiológicas.^{2,3} El reconocimiento de la anafilaxia como una condición potencialmente fatal se ha incrementado entre las diferentes especialidades. Publicaciones recientes indican que su frecuencia es más alta de lo que se pensaba 15 años atrás.^{4,5}

La Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD, por sus siglas en inglés) respaldada por la Organización Mundial de la Salud en su Décima Revisión (CIE-10), contiene numerosos términos de codificación que pueden incluir anafilaxia, por

lo que se dificulta la captura de información. Se espera que el ICD-11 modifique esta codificación para facilitar futuros estudios epidemiológicos y así normar conductas.²

Prevalencia. La prevalencia de anafilaxia a lo largo de la vida para todos los desencadenantes, basada en estudios internacionales se estimó en 0.05 a 2%.^{6,7} La prevalencia en Europa se determinó en 0.3%.⁸ La prevalencia puede ser una medida inadecuada de la frecuencia debido a que la anafilaxia es una condición aguda con periodos asintomáticos, en los cuales el riesgo de recaída disminuye; por lo que conocer el número de nuevos episodios en un periodo específico lleva a una medición más adecuada de la frecuencia, por lo tanto la incidencia es el indicador más utilizado.⁵

Incidencia. En México y en muchas regiones de Latinoamérica, la incidencia real y la mortalidad por anafilaxia no están bien documentadas.⁴ La mayoría de los estudios epidemiológicos se basan en tasas de incidencia y son principalmente de países de habla inglesa. Varios estudios posteriores a 2005 reportaron tasas de incidencia anual cercanas a 50 casos por 100,000 personas. Mientras que en Europa se ha estimado entre 1.5 y 7.9 casos por 100,000 personas por año. Las diferencias entre estudios se deben a la falta de una definición validada de anafilaxia y a las diversas formas de codificación.^{5,8}

Los ingresos a las salas de los servicios de urgencias son más frecuentes en adultos que en niños: 2.3 por 1,000 admisiones en adultos, contra 1 por 1,000 ingresos en áreas de urgencias pediátricas.⁹ En Reino Unido entre 1992 y 2012, el número de casos hospitalizados relacionados con anafilaxia se incrementó 615%.¹⁰ La anafilaxia es más frecuente en hombres hasta la edad de 15 años, las mujeres experimentan más episodios después de esta edad.⁵ La incidencia de anafilaxia perioperatoria se ha estimado entre 1/10,000 y 1/20,000 procedimientos de anestesia.¹¹

Mortalidad. En términos de salud pública, la anafilaxia se considera como una causa poco común de muerte.¹² En su reporte, Tejedor y colaboradores⁵ refieren que la muerte por anafilaxia es un evento muy raro que oscila entre 0.12 y 1.06 muertes por millón de personas por año. Existe un subreporte de los casos fatales debido a información clínica incompleta, ausencia de una detallada investigación en la escena de la muerte, falta de hallazgos específicos en la autopsia y carencia de

pruebas de laboratorio. Las tres principales causas de anafilaxia fatal son en orden descendente: medicamentos, picaduras de insectos y alimentos. Cerca de la tercera parte de las fatalidades por alimentos ocurren en la casa del paciente, mientras que el 20% suceden en restaurantes.^{6,10,13}

Recurrencia. La recurrencia es un problema real para muchos pacientes. En registros de casos fatales por anafilaxia en Reino Unido, en el 69% de los casos se conocía la alergia al alimento antes del evento fatal y en 20% fue su primer episodio.¹⁰ Los niños con antecedentes de haber padecido un episodio de anafilaxia podrían sufrir otro en el futuro, siendo los alimentos el alérgeno más frecuente.¹⁴ No obstante, se requieren más estudios epidemiológicos, dada la considerable variabilidad en su recurrencia.

DESENCADENANTES

La anafilaxia es multifactorial y su etiología varía de acuerdo a regiones, diferencias culturales y étnicas, grupos de edad, dieta y forma de preparación de los alimentos.¹⁵ Los alimentos son los principales desencadenantes de anafilaxia en los niños y adolescentes, mientras que en adultos son los medicamentos y los venenos de insectos. Los casos que posterior a un estudio alergológico completo no logran identificar la causa y no hay ningún otro factor desencadenante, se catalogan como idiopáticos.^{2,16}

Grupos en riesgo de anafilaxia incluyen aquellos con alergia a los alimentos mediada por IgE (aproximadamente de 5 a 8% de los niños y de 2 a 3% de los adultos).¹⁷ Las muertes por alimentos son más frecuentes entre los 5 y 35 años; con predominio de cacahuate y otras nueces de árbol, aunque otros autores hacen referencia a la leche, que fue responsable del 21% de los casos de eventos fatales en pacientes menores de 16 años.⁵

Con respecto a la anafilaxia por insectos o fármacos, Turner y colaboradores¹⁸ reportan que fueron frecuentemente fatales en mayores de 35 a 40 años. En relación a los antibióticos, Jerschow y su equipo²¹ comentan que hasta 40% de los eventos son por penicilinas y cefalosporinas, 30.4% por agentes de diagnóstico y 12.5% por antineoplásicos. En Reino Unido, los agentes bloqueadores neuromusculares se encontraron como un desencadenante importante¹⁰ y en una región de Asia, los agentes de radiocontraste lideraron como causa

principal.¹⁵ Aunque los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) están frecuentemente asociados con anafilaxia, no son desencadenantes comunes de anafilaxia fatal.^{18,22}

En los últimos años han incrementado los informes de anafilaxia a modificadores biológicos, incluidos cetuximab, infliximab, rituximab, brentuximab, omalizumab y etanercept.²⁰ En años más recientes se ha presentado un decremento en el reporte de casos por anafilaxia idiopática, en parte debido al descubrimiento de la proteína IgE específica, al oligosacárido galactosa-alfa 1,3-galactosa (α -gal) como una causa de anafilaxia desencadenada por ingesta de productos con carne o leche procedentes de mamíferos.^{16,23}

El látex puede estar implicado en personal sanitario y ambientes hospitalarios, además de ser responsable de varios casos de anafilaxia perioperatoria^{3,20} y sus alérgenos presentan reactividad cruzada con proteínas de frutas.²⁸ Los niños con malformaciones genitourinarias y/o espina bífida son pacientes con riesgo de sensibilización al látex y posterior desarrollo de anafilaxia.²⁴ Con respecto a la inmunoterapia específica con alérgenos, una de cada 2.5 millones de dosis puede provocar anafilaxia mortal.²⁵ Tienen más riesgo los pacientes con asma mal controlada.³ La anafilaxia tras inmunizaciones de rutina se estima en 1.31 eventos por cada millón de aplicaciones (principalmente triple viral e influenza).²⁶

Hay que considerar también como posibles desencadenantes en formulaciones farmacéuticas, productos cosméticos y alimentos procesados a los siguientes excipientes: ovoalbúmina, lecitina de huevo, aceite de pescado, gelatina (bovina/porcina), caseína, lisozima, lactoalbúmina, aceite de sésamo, aceite y lecitina de soya.²⁰ Los colorantes (rojo carmín, amarillo-naranja y tartrazina) también se han asociado como desencadenantes en individuos susceptibles. Rara vez puede desarrollarse anafilaxia en fluido seminal humano y en antígeno prostático específico.¹³ Diversas sustancias o proteínas han sido asociadas a eventos de anafilaxia, en la *Tabla 1* se presentan posibles desencadenantes.^{3,19,20,24,27-29,37,40,60}

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo de anafilaxia grave y fatal son específicos de la causa. Los que se han asociado con tasas altas de mortalidad por anafilaxia a medicamentos

Tabla 1: Desencadenantes de anafilaxia.

Alimentos	<p>Leche (vaca, oveja y cabra) y huevo de gallina</p> <p>Frutos secos: nuez, avellana, almendra, nuez de la India, pistache y nuez de castaña</p> <p>Leguminosas: cacahuete, soya, frijol, lentejas y chícharo</p> <p>Gramíneas y cereales: maíz, trigo, cebada, centeno, sorgo, arroz, avena y quínoa</p> <p>Mariscos: crustáceos y moluscos</p> <p>Pescados: blancos, semigrasos y azules</p> <p>Carnes rojas: res, cerdo, cordero y gelatina (galactosa-alfa 1,3-galactosa «α-gal»)</p> <p>Vegetales: jitomate, zanahoria, apio, cebolla, ajo, espárrago, etcétera</p> <p>Semillas: cacao, girasol, chía, linaza y sésamo</p> <p>Frutas: manzana, kiwi, melocotón, melón, aguacate, papaya, plátano, durazno, etcétera</p>
Insectos	<p>Himenópteros: ápidos, véspidos</p> <p>Formícidos: hormiga de fuego</p> <p>Dípteros: mosquitos</p> <p>Simuliidae: moscas negras</p> <p>Tabanidae: Tábanos</p> <p>Ixodoideos: picadura de garrapata (<i>Ixodes holocyclus</i> y <i>Amblyomma americanum</i>) sensibilizan galactosa-alfa 1,3-galactosa «α-gal»</p>
Medicamentos	<p>Antibióticos: beta lactámicos y cefalosporinas. Otros: tetraciclinas, sulfonamidas, etcétera</p> <p>AINEs: ácido acetilsalicílico, metamizol, ibuprofeno, diclofenaco, ketorolaco y naproxeno</p> <p>Antineoplásicos: sales de platino, taxanos, asparaginasas, etopósido y antimetabolitos</p> <p>Anestésicos locales y generales</p> <p>Bloqueadores neuromusculares: suxametonio, atracurio, vecuronio y rocuronio</p> <p>Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA)</p> <p>Medios de contraste: iodados con gadolinio y fluoresceína</p> <p>Agentes biológicos: anticuerpos monoclonales, hormonas, inmunoglobulinas y vacunas</p> <p><i>Heparina: contaminada con sulfato de condroitina sobresulfatado</i></p> <p><i>Esteroides: succinato sódico de metilprednisolona con lactosa bovina en alérgicos a la leche</i></p> <p>Otros: inhibidores bomba de protones, protamina, opioides, anticonvulsivantes, carbetocina, etcétera</p>
Látex	Látex del caucho natural: guantes, sondas, globos, chupones, trajes y preservativos
Alérgenos	<p>Ácaros: ingestión de alimentos contaminados con ácaros</p> <p>Animales: contacto o ingestión de epitelios de gato, perro, caballo y conejo</p> <p>Pólenes: árboles, malezas y pastos</p> <p>Hongos: <i>Aspergillus</i>, <i>Alternaria</i>, <i>Rhizopus</i>, etcétera</p>
Antisépticos y fluidos	<p>Clorhexidina: antiséptico y desinfectante</p> <p>Hemoderivados</p> <p>Soluciones coloides: dextrán, gelatinas y almidón</p> <p>Fluido seminal humano</p>
Inmunoterapia	Con alérgenos: subcutánea y sublingual
Alérgenos ocultos	<p>Colorantes: rojo carmín (E120), amarillo-naranja (E160), amarillo 5 (tartrazina-E102)</p> <p>Tintes: para el cabello y tatuajes</p> <p>Excipientes: ovoalbúmina, lecitina de huevo, aceite de pescado, gelatina (bovina o porcina), caseína, lisozima, lactoalbúmina, aceite de sésamo y lecitina de soya</p> <p>Formulaciones: herbales y suplementos alimenticios</p>
Anafilaxia recurrente	<p>Mastocitosis y otros desórdenes clonales de mastocitos</p> <p><i>Anisakis simplex</i>: ingesta de pescados contaminados con el parásito</p> <p>Otros helmintos asociados: <i>Echinococcus</i>, <i>Taenia solium</i> y especies de <i>Ascaris</i></p>
Inducida por ejercicio (AIE)	<p>AIE y dependiente de alimento (AIEDA): «síndrome LTP» (proteínas de transferencia de lípidos)</p> <p>Anafilaxia inducida por ejercicio y dependiente de trigo (AIEDT) por omega-5-gliadina</p>

son: edad avanzada, enfermedad cardiovascular, asma, enfisema o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y alergia conocida a la penicilina. En el caso del uso de medicamentos bloqueadores neuromusculares se han asociado con reacciones fatales las siguientes condiciones: género masculino, hipertensión arterial, obesidad y uso previo de agentes β -bloqueadores.³⁰ Personas mayores de 50 años con enfermedad cardiovascular tienen mayor riesgo de anafilaxia fatal a medicamentos.¹⁸

Los lactantes y preescolares reportan incidencia más alta de anafilaxia asociada a los alimentos.^{10,21,31} Pacientes con alergia aislada al huevo o sin asma tienen un riesgo más bajo. Los factores de riesgo que se han asociado con anafilaxia fatal a los alimentos son: retraso en el uso de epinefrina,^{31,32} asma,^{10,31} consumo de etanol, múltiples alergias, uso de drogas recreativas y postura erguida (debido al síndrome de ventrículo vacío mientras se encuentra en tránsito a urgencias).^{5,31} Otros factores de riesgo asociados con menor evidencia son: grupo étnico afroamericano y otras poblaciones migrantes,^{10,21} ejercicio y ciertas comorbilidades (deterioro de visión o audición, enfermedad neurológica o psiquiátrica).¹⁸

El riesgo de anafilaxia fatal en individuos alérgicos a venenos de insectos es bajo, aproximadamente de tres a seis casos por millón de personas por año. Los apicultores y bomberos se encuentran en este grupo de riesgo.¹⁸ Los factores de riesgo asociados de anafilaxia fatal a venenos son: personas de la tercera edad y adultos mayores, género masculino y caucásicos, enfermedad cardiovascular preexistente, postura erguida y desórdenes inmunológicos como la mastocitosis.^{21,31,32} Los niveles elevados de triptasa sérica y los niveles bajos de acetilhidrolasa del factor activador de plaquetas (FAP) se han asociado con anafilaxia grave a venenos de himenópteros.^{18,20}

COFACTORES

Los cofactores desempeñan un papel en cerca del 30% de todas las reacciones anafilácticas en adultos. Los cofactores amplifican la gravedad de una reacción alérgica y disminuyen significativamente la dosis del alérgeno necesaria para desencadenar la reacción.

Estos cofactores incluyen: edad, ejercicio, ingesta de alcohol, uso de drogas recreacionales, consumo

de AINEs, infección aguda, fiebre, interrupción de la rutina, embarazo, estrés psicológico y estado perimenstrual (hipersensibilidad a progesterona o prostaglandinas).^{20,33} Medicaciones administradas concurrentemente pueden interferir con el reconocimiento del desencadenante o los síntomas (antihistamínicos H₁, antidepresivos, hipnóticos y sedantes).^{2,3,18}

El asma grave y no controlada es un factor de riesgo de anafilaxia grave y desenlace fatal.^{2,3,4} Muchos preescolares y escolares con anafilaxia sufren de atopia,³⁵ por lo que la presencia de atopia es una condición preexistente frecuente.^{15,16}

En una revisión de anafilaxia en departamentos de urgencias médicas, el uso de medicamentos como los antihipertensivos (β -bloqueadores, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueador del receptor de angiotensina y diuréticos) se asociaron con episodios graves que involucraron tres o más sistemas de órganos, síncope, hipoxia o hipotensión. Esta asociación ocurrió independientemente de la edad, género, enfermedad pulmonar preexistente o tipo de desencadenante.^{35,36}

La anafilaxia inducida por ejercicio (AIE) se asocia a historia personal de atopia y en el 30 a 50% de los casos, el paciente ha ingerido en horas previas un alimento al que está sensibilizado. Los alimentos más frecuentemente implicados son: harina de trigo (omega-5-gliadina),³⁷ frutos secos, pescados, mariscos y cereales. La anafilaxia inducida por ejercicio y dependiente de alimento se observa más a menudo en adultos.^{2,33}

Los episodios de anafilaxia en la mastocitosis sistémica y en otros desórdenes de activación mastocitaria tienden a ser más recurrentes e impredecibles y ocurren en el 40% de estos pacientes.^{16,38} Niveles bajos de actividad sérica de la acetilhidrolasa del factor activador de plaquetas fueron asociados a mortalidad en casos de alergia al cacahuete.³⁹ En la *Figura 1* se muestran los factores de riesgo más frecuentes y los cofactores asociados con la anafilaxia.^{3,20,33-40}

FISIOPATOLOGÍA Y MECANISMOS SUBYACENTES

La anafilaxia resulta de la activación de diversas vías inflamatorias.⁴¹ Un desencadenante puede llevar a

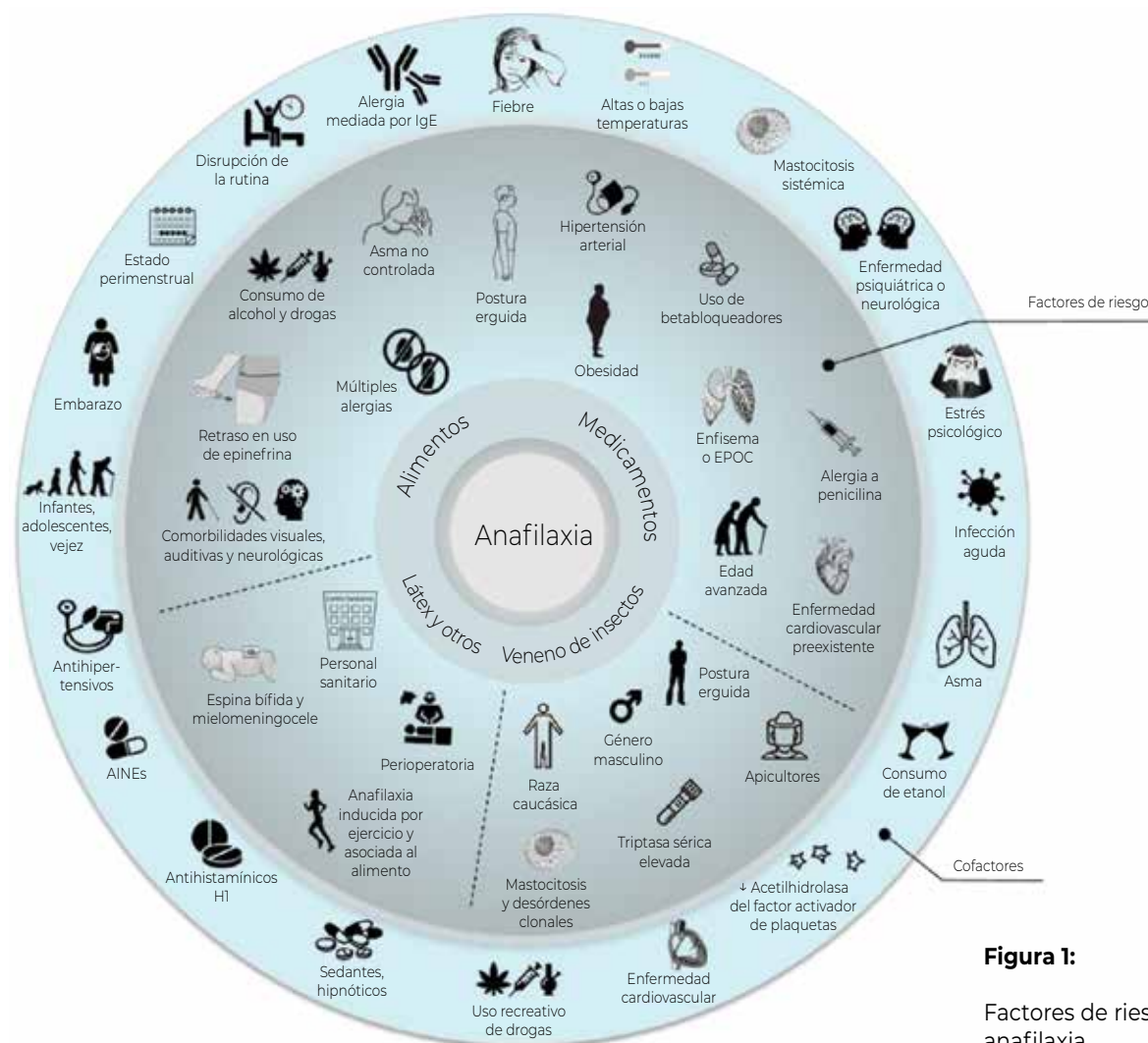


Figura 1: Factores de riesgo y cofactores en anafilaxia.

la anafilaxia a través de más de un mecanismo.²⁸ Independientemente del desencadenante y mecanismo de inicio, los eventos celulares que involucran la activación de tirosina cinasa y la afluencia de calcio en mastocitos y basófilos producen una rápida liberación de mediadores preformados asociados a gránulos, tales como histamina, triptasa, carboxipeptidasa A3, quimasa y proteoglicanos.

La activación en sentido descendente de la fosfolipasa A2, ciclooxigenasas (COX) y lipooxigenasas conduce a la producción de metabolitos *de novo* del ácido araquidónico, incluidos leucotrienos y prostaglandinas, así como la síntesis del factor activador de plaquetas⁴² (Figura 2). Los mastocitos también accionan la cascada del complemento a

través de tripsina y activan el sistema de contacto a través de la calicreína. Este sistema asimismo activa al factor XII, que puede iniciar la coagulación conduciendo a coagulación intravascular diseminada y a la activación de plasmina que desencadenará la cascada del complemento, liberando así potentes anafilotoxinas (C3a, C4a y C5a).⁴³ En la Tabla 2 se muestra la clasificación de acuerdo al mecanismo causal.

ANAFILAXIA INMUNOLÓGICA MEDIADA POR IgE

La vía «clásica» de anafilaxia corresponde a una reacción de hipersensibilidad de tipo I de acuerdo

a la clasificación de Gell y Coombs, en la cual, en respuesta a la exposición al alérgeno a través de linfocitos T y citocinas de linfocitos Th2 (tales como IL-4 e IL-5), se lleva a cabo la producción de IgE por las células B y su posterior fijación a los receptores de alta afinidad para la IgE (FcεRI) en las membranas de la superficie de los mastocitos y basófilos.^{28,41} Todas las reacciones exigen una sensibilización previa, por lo que no suelen aparecer con la primera exposición al alérgeno.⁴⁶ La exposición posterior al alérgeno permite el entrecruzamiento de complejos IgE-alérgeno para activar el FcεRI en mastocitos y basófilos dando como resultado la activación celular y liberación de mediadores.⁴³

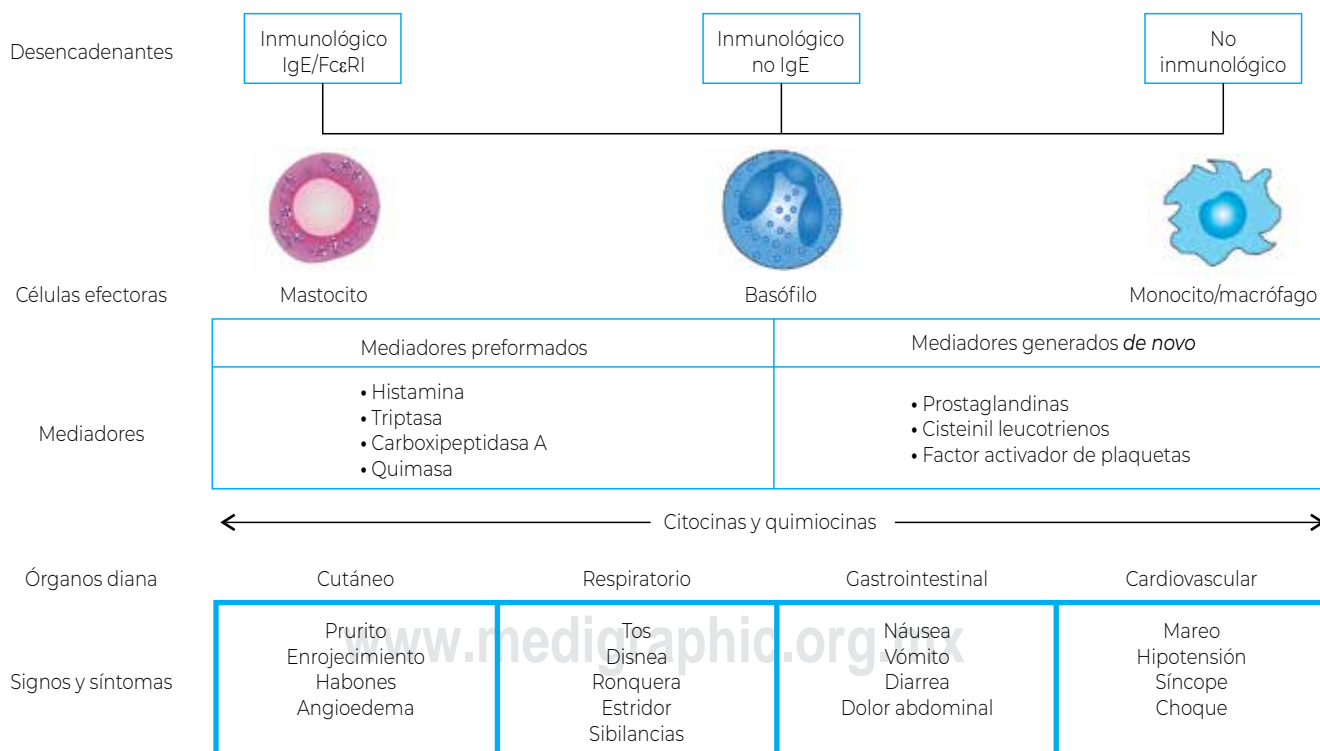
de IgE alérgeno-específica circulantes, sugiere la existencia de vías de anafilaxia independientes de IgE.⁴⁵ La IgG puede unirse a seis diferentes receptores de IgG (FcγR) que tienen diferentes afinidades, vías de señalización y patrones de expresión. FcγRI se considera el receptor de alta afinidad, aunque FcγRIIIB puede unir IgG con alta y baja afinidad dependiendo de la subclase de IgG.

La vía dependiente de IgG requiere aproximadamente 100 veces más antígeno que la mediada por IgE para inducir una respuesta similar; de igual forma, también parece requerir mucho más anticuerpo probablemente por la mayor frecuencia de FcεRI para IgE que FcγRIII para IgG y porque los complejos antígeno/IgG tal vez se formen en sangre y linfa antes de unirse a sus receptores específicos y células inmunes.⁴⁷

Usualmente, tanto IgE como IgG alérgeno específicas están presentes en sangre, con niveles de esta última mayores. Bajo estas circunstancias el antígeno encontrará IgG en sangre antes de su

ANAFILAXIA INMUNOLÓGICA NO MEDIADA POR IgE

El hecho de que algunos pacientes experimenten anafilaxia a pesar de tener niveles indetectables



Simons FER. Anaphylaxis pathogenesis and treatment. Allergy. 2011; 66 (Suppl. 95): 31-34.

Reber LL, Hernández JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2017; 140 (2): 335-348.

Figura 2: Fisiopatología de la anafilaxia.^{44,45}

Tabla 2: Clasificación de anafilaxia con base en mecanismo causal.⁴¹

Mecanismo	Ejemplo	Comentarios
Inmunológico IgE	Alimentos	Leche, huevo, trigo, soya, frutos secos, cacahuete, pescado, mariscos
	Aeroalérgenos	Caspa animal, alimentos en aerosol, polen
	Látex	Guantes, catéteres, mascarillas, ampollitas de medicamentos
	Veneno de himenópteros	Ápidos, véspidos, <i>Vespula</i> (chaqueta amarilla), <i>Vespa</i> (avispón), formícidos
	Alergia a medicamentos	Antibióticos, biológicos, vacunas, AINEs
	Medio de contraste	Se han reportado reacciones mediadas por IgE
	Alfa-gal «α-gal»	Carne de mamíferos (carne de res, cerdo, venado, cordero)
	AIEDA y AIE	Ejercicio más alimento (trigo, nueces, legumbres)
	Hormonas	Progesterona o estrógenos (catamenial)
	Líquido seminal	Anafilaxia postcoital
Inmunológico no IgE	Agregados inmunes	Incluye complejos inmunes/complemento
	Inmunoglobulina intravenosa	Por anticuerpos IgG o IgE anti-IgA
	Ácido acetilsalicílico y otros AINEs	Mediada por leucotrienos y otros mecanismos
	Biológicos	Inhibidores de citocinas, omalizumab, etcétera
	Medios de contraste	Activación de complemento, generación de cininas
	Heparina	Generación de cininas por heparina contaminada
	Dextranos/hierro de APM	
No inmunológico	• Efectos directos	Opiáceos, vancomicina, físicos
	• SAMC primario	Mastocitosis y SAMM
	• SAMC secundario	
	• Idiopática	Alérgenos no reconocidos

AINEs = antiinflamatorios no esteroideos; AIEDA = anafilaxia inducida por el ejercicio y dependiente de alimento; AIE = anafilaxia inducida por ejercicio; APM = alto peso molecular; SAMC = síndrome de activación de mastocitos; SAMM = síndrome de activación monoclonal de mastocitos.

LoVerde D, Iweala OI, Eginli A, Krishnaswamy G. Anaphylaxis. Chest. 2018; 153 (2): 528-543.

unión a la IgE, lo que resulta en un bloqueo de anafilaxia mediada por IgE.⁴⁷

Por lo menos en modelos murinos experimentales las células efectoras principales son monocitos/macrófagos y basófilos, siendo el principal mediador el factor activador de plaquetas (FAP), que está implicado en la agregación y activación de plaquetas a través de la liberación de aminas vasoactivas durante las respuestas inflamatorias, lo que resulta en un aumento de la permeabilidad vascular, colapso circulatorio y disminución del gasto cardíaco y otros efectos biológicos.⁴⁷ Ambos mecanismos IgE e IgG liberan FAP, pero sólo el mecanismo mediado por IgE libera histamina. La

anafilaxia dependiente de IgG no se ha comprobado en humanos.⁴⁸

Algunos individuos han experimentado anafilaxia después de recibir preparaciones terapéuticas de anticuerpos IgG anti-IgE (omalizumab). La anafilaxia independiente de IgE también ha sido reportada en algunos individuos que reciben otras preparaciones de anticuerpos monoclonales como anti-TNF α (infliximab).⁴⁸ Parece ser que algunos agentes como el sulfato de condroitina sobresulfatado que contaminó los suministros de heparina de 2007-2008 causa la activación directa de la vía de la cinina calicreína generando bradicinina, C3a y C5a.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) causan reacciones raras o angioedema aislado debido a producción y/o acumulación de bradicininas.⁴⁹ En el uso de AINEs también han sido reportados cambios en el metabolismo eicosanoide hacia la formación de leucotrienos.⁴³

ANAFILAXIA NO INMUNOLÓGICA

Efecto directo. Otros mecanismos pueden activar y degranular directamente los mastocitos/basófilos y por lo tanto, causar anafilaxia independiente de la IgE. Estas causas incluyen factores físicos como la exposición al calor o el frío, agua, ejercicio, radiación, etanol, componentes del veneno de himenópteros, los medios de contraste y ciertos medicamentos como los opioides, la vancomicina y los inhibidores de COX-1.^{43,48} Los mecanismos exactos por los cuales estos factores no inmunológicos activan los mastocitos y basófilos aún no se han dilucidado del todo.⁵⁰ Específicamente, la activación de MRGPRB2 y MRGPRX2 ha sido implicada en la reacción de «síndrome de hombre rojo» a vancomicina y degranulación por medicamentos opioides.⁴⁹

MASTOCITOSIS Y ANAFILAXIA IDIOPÁTICA

La mastocitosis es un trastorno proliferativo de los progenitores de mastocitos hematopoyéticos, que conduce a una expansión y acumulación de números excesivos de mastocitos en uno o más órganos como la piel, la médula ósea, el tracto gastrointestinal, el hígado y el bazo. La base de la enfermedad es una mutación activadora en el receptor C-KIT, un receptor de proteína tirosina cinasa, más comúnmente una mutación puntual con intercambio de ácido aspártico a valina en el codón 816 (D816V). Más de 80% de todos los pacientes con mastocitosis sistémica portan la mutación D816V. Los desencadenantes de anafilaxia que con más frecuencia se reportan son picaduras de himenópteros y en menor frecuencia, alimentos y medicamentos.⁵¹

El síndrome de activación de mastocitos (SAMC) se asemeja a la mastocitosis y también puede causar anafilaxia, pero los individuos con este trastorno carecen de hallazgos suficientes en médula ósea para hacer el diagnóstico de mastocitosis, de acuerdo a los criterios establecidos de

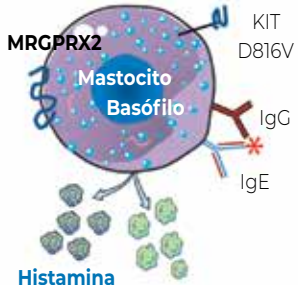
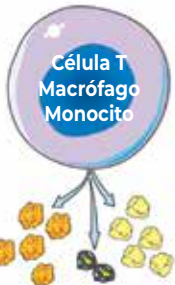
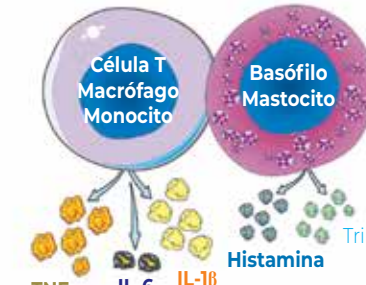

la Organización Mundial de la Salud (OMS).³⁸ Para algunos pacientes y médicos este término (SAMC) puede ser confuso, pero ha sido introducido para proponer una clasificación nosológica en tres categorías distintas.^{38,41,51,52}

- 1) Mastocitosis y Síndrome de Activación Monoclonal de Mastocitos (SAMM): pacientes con anafilaxia que tienen clones de mastocitos que expresan la mutación KIT D816V; ambos constituyen SAMC primario.
- 2) Eventos de anafilaxia mediados por reacciones alérgicas dependientes de IgE: principal causa de SAMC secundario.
- 3) Idiopático: cuando no se encuentra SAMC primario o desencadenante para SAMC secundario, a pesar de episodios confirmados con activación de mastocitos y en los que además se incluye urticaria idiopática y anafilaxia idiopática.

La anafilaxia idiopática es común en pacientes con mastocitosis. Es un problema desconcertante que representa del 30% al 60% de los casos de anafilaxia en adultos ambulatorios y quizás el 10% de los casos en niños. Se define como un episodio de anafilaxia no explicada por una causa o un estímulo comprobado o presuntivo. Se convierte en un diagnóstico de exclusión después de que se han considerado otras causas como alimentos, medicamentos, ejercicio, picaduras de insectos, mastocitosis y deficiencia / disfunción del inhibidor de la C1-esterasa.⁵³

La activación de los mastocitos asociada con reacciones anafilácticas ha sido apoyada por la detección de histamina y ácido N-metilimidazol acético urinario, histamina plasmática y triptasa sérica. En ausencia de anafilaxia aguda deben existir valores normales.⁵⁴

Posiblemente la hipótesis más temprana sobre el origen de la anafilaxia idiopática fue la postulación de que los episodios estaban relacionados con el antígeno y/o el alérgeno, con falla en la detección del responsable. Dicho «alérgeno oculto» podría existir como un aditivo alimentario, ya que no existen pruebas para detectar la presencia de IgE específica en dichos ingredientes. Pruebas exhaustivas de alimentos descubren al responsable en algunos casos de anafilaxia, que previamente era catalogada como idiopática. Otras teorías son

Desencadenantes	Alérgenos medioambientales, alérgenos alimentarios, antibióticos, quimioterapia, anticuerpos monoclonales, otros medicamentos, veneno de himenópteros	Quimioterapia, anticuerpos monoclonales	Quimioterapia, anticuerpos monoclonales	Medios de contraste, sulfato de condroitina sobresulfatado, glicosaminoglicanos, membranas de diálisis
Fenotipos	Tipo I IgE/no IgE	Liberación de citocinas	Combinado	Complemento
Endotipos				
Biomarcadores	Histamina Triptasa	TNF-α IL-6 IL-1β	TNF-α IL-6 IL-1β Histamina	Histamina Triptasa
Síntomas	Enrojecimiento, prurito, disfgia, urticaria, disnea, dolor torácico, náusea, vómito, diarrea, colapso cardiovascular	Fiebre, escalofríos, náusea, dolor torácico, cefalea, hipotensión, desaturación de oxígeno	Fiebre, escalofríos, cefalea, dolor torácico, enrojecimiento, prurito, erupción, urticaria, disfgia, disnea, náusea, vómito, diarrea, colapso cardiovascular	Hipotensión, desaturación de oxígeno
Tratamiento	Epinefrina			
Desensibilización	Sí	Casos seleccionados	Casos seleccionados	No

Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140 (2): 321-333.

Figura 3: Vías de anafilaxia.⁵⁵

las siguientes: 1) perfil de citoquinas aberrante que reduce el umbral para la degranulación de mastocitos; 2) efecto hormonal femenino en mastocitos y/o basófilos; 3) una alteración en la población de linfocitos T; 4) incremento en la sensibilidad a la histamina en el sitio del órgano efector; 5) presencia de factor liberador de histamina sérico y 6) presencia de autoanticuerpos IgE.⁵⁴

En una revisión reciente de Castells⁵⁵ se mencionan fenotipos de anafilaxia de acuerdo con la presentación clínica: a) reacciones tipo I, b) reacciones del tipo «tormenta de citocinas» y c) reacciones combinadas. Los endotipos que subyacen bajo estos fenotipos incluyen mecanismos mediados

por IgE, no mediados por IgE, liberación de citocinas, reacciones combinadas y activación directa de las células inmunes. Dichos fenotipos consideran incluso síntomas atípicos como escalofríos y fiebre durante la administración de medicamentos de quimioterapia.

La Figura 3 puede ser de utilidad para que, de acuerdo a los fenotipos de anafilaxia, podamos sugerir opciones de tratamiento al paciente.

SÍNDROMES ASOCIADOS CON ANAFILAXIA

La anafilaxia inducida por el ejercicio (AIE) es un trastorno que se produce exclusivamente cuando

se hace un esfuerzo físico. La anafilaxia inducida por el ejercicio y dependiente de los alimentos (AIEDA), es un trastorno similar en el que los síntomas se desarrollan sólo si el esfuerzo ocurre después de unas cuantas horas de comer ciertos alimentos, a los que el paciente está sensibilizado.³³

Un episodio típico comienza mientras el paciente se está ejercitando vigorosamente con una sensación de calor y rubor, a veces acompañado de fatiga repentina. El individuo se da cuenta del prurito y la urticaria que a menudo comienza a presentarse en la piel. Si el episodio progresa (porque el paciente continúa con el ejercicio), se agregan mareo o presíncope, síntomas gastrointestinales (náuseas, calambres abdominales, diarrea), angioedema (en general en la cara o en las manos), opresión en la garganta o síntomas de broncoespasmo. En episodios graves, los pacientes se vuelven hipotensos y colapsan. Las formas vigorosas de ejercicio como trotar, los deportes que involucran ráfagas repentinas de «sprints», el baile y los aeróbicos son los que tienen más probabilidades de desencadenar síntomas. En AIEDA, los síntomas ocurren sólo cuando la persona hace ejercicio posterior a minutos u horas de haber comido. Pueden comer el alimento en cuestión sin mostrar síntomas, mientras no realicen ejercicio o pueden practicarlo sin manifestar síntomas, siempre y cuando no hayan ingerido el alimento responsable.⁵⁶

Los alimentos más comúnmente implicados en AIEDA son el trigo y otros granos, además de las nueces en poblaciones occidentales y los mariscos junto con el trigo en las poblaciones asiáticas. El síndrome de AIE mejor caracterizado que por lo tanto, puede servir como enfermedad modelo es la anafilaxia inducida por ejercicio y dependiente de trigo (AIEDT), después del consumo de productos que contienen este cereal.³³ Las personas con AIEDT tienen anticuerpos IgE específicos dirigidos contra las proteínas de almacenamiento solubles en etanol, es decir, las gliadinas. En particular, la omega-5 gliadina (Tri a 19) ha sido identificada como un alérgeno principal con reactividad cruzada con alérgenos presentes en el centeno (secalinas) y la cebada (hordeína-C3).⁵⁷ Lo ideal en todos los pacientes es medir el nivel basal de triptasa sérica. La triptasa sérica es normal al inicio tanto en AIE como en AIEDA.

En pacientes con sospecha de AIEDA, las pruebas cutáneas o las pruebas *in vitro* para IgE específica contra alimentos son esenciales durante la evaluación.⁵⁶ Entre los posibles mecanismos se han descrito:^{33,57,58}

- 1) Incremento en la permeabilidad gastrointestinal inducida por ejercicio.
- 2) Aumento en la actividad de la transglutaminasa tisular en la mucosa intestinal.
- 3) Redistribución de la sangre durante el ejercicio y heterogeneidad de los mastocitos.
- 4) Aumento de la osmolaridad del plasma, inducido por el ejercicio, que provoca la liberación de histamina desde los basófilos.
- 5) Acidosis inducida por el ejercicio y degranulación de mastocitos.

Recientemente se han reportado reacciones más leves como urticaria o angioedema inducidas por el ejercicio y dependientes de los alimentos, asociadas con proteínas de transferencia de lípidos. La hipersensibilidad a múltiples alimentos se describe en un gran porcentaje de personas con AIEDA, que también tienen una alta tasa de sensibilización a los panalérgenos, como las LTPs (proteínas de transferencia de lípidos).⁴⁰

La anafilaxia oral por ácaro se puede definir como la aparición de síntomas alérgicos graves que comienzan después de ingerir alimentos contaminados con ácaros, más a menudo harina de trigo. Los alimentos como los buñuelos, la masa de pizza, los panqueques japoneses (*okonomiyaki*, *takoyaki*), los bollos, los bizcochos, la sémola, la salsa blanca, la masa de ternera y el pan rallado se les ha asociado con frecuencia. Se han implicado ácaros domésticos y de almacenamiento, entre las especies de ácaros que inducen este síndrome se incluyen *D. pteronyssinus* y *D. farinae*, *B. tropicalis* y *B. freemani*, *Suidasia medanensis*, *A. ovatus*, *L. destructor*, *Tyrophagus putrescentiae* y *Thyreophagus entomophagus*. La prevalencia es desconocida, ya que la mayoría de los casos no se reconocen y pueden clasificarse como anafilaxia «idiopática». Los síntomas comienzan rápidamente después de la ingesta del alimento, por lo regular entre 10 y 45 minutos. Todos los pacientes tienen antecedentes atópicos de rinitis alérgica, asma o ambos y muestran pruebas cutáneas positivas a

extractos alergénicos de ácaros. Los síntomas más comunes son disnea, angioedema facial y/o laríngeo, sibilancias, rinorrea, tos, disfagia y ronchas. Con menos frecuencia hay cólicos abdominales, eritema conjuntival, estornudos, vómitos y taquicardia.⁵⁹

Recientemente se han confirmado reacciones adversas graves al oligosacárido alfa-gal, presente en las carnes de mamíferos.¹⁶ La IgE específica contra alfa-gal ha sido asociada con dos distintas formas de anafilaxia:

- 1) Anafilaxia de inicio inmediato durante la primera exposición a cetuximab intravenoso.
- 2) Anafilaxia de inicio retardado, tres a seis horas posteriores a la ingesta de carnes de mamíferos.

Los pacientes con reacciones al oligosacárido alfa-gal presentan urticaria o reacciones anafilácticas tardías a la carne roja y a menudo tienen una historia de picadura por garrapatas pruriginosas como la garrapata de la estrella solitaria (*Amblyomma americanum*).⁶⁰

El síndrome de cerdo-gato se explica por la sensibilización a la albúmina del gato que conduce a una reactividad cruzada con la albúmina de cerdo, resultando en reacciones alérgicas y anafilaxia.⁶¹ El síndrome de huevo-ave se refiere a la reactividad cruzada entre las proteínas presentes en la yema de huevo y la albúmina tisular presente en el tejido muscular de las aves. La albúmina sérica de pollo (Gal d 5) es el componente alergénico en la yema de huevo que está involucrada en las manifestaciones anafilácticas de este síndrome.⁴¹

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la anafilaxia es clínico y se basa en una historia del episodio, que incluye información de todas las exposiciones y eventos en las horas o minutos que preceden al inicio de los síntomas. Por lo que su diagnóstico se apoya en la identificación de patrones de signos y síntomas sobre un contexto de exposición a un alérgeno potencial o conocido.^{3,62} Puede ser difícil de reconocer cuando se presenta con pocas manifestaciones clínicas o de forma atípica.⁶³

De igual forma, la anafilaxia es difícil de diagnosticar si es desencadenada por un agente desconocido, si ocurre en niños pequeños, en individuos

afónicos, disneicos o inconscientes y también si se trata de un primer episodio o aparece en situaciones clínicas específicas (hemodiálisis, cirugía, durante un parto).⁶³ En los niños con frecuencia la primera manifestación de alergia alimentaria es una reacción anafiláctica.^{46,62} En los menores de dos años son frecuentes el llanto y decaimiento. En los más grandes se presenta tos que progresa a disfonía y sibilancias, sobre todo si coexiste el asma. La afectación respiratoria (laríngea o bronquial) es la que traduce gravedad en la anafilaxia de la infancia.⁶²

Autores como Liew y colaboradores⁶⁴ refieren que la anafilaxia puede ir precedida de uno o varios eventos no fatales. Ma y su equipo⁶⁵ y Simon y colegas⁶⁶ mencionan que la edad avanzada implica mayor riesgo de fallecimiento por la reducción en la capacidad para tolerar los efectos de la hipoxia, hipotensión o arritmia y Gupta⁶⁷ y colaboradores⁶⁸ mencionan que la letalidad es más frecuente en los adolescentes debido al aumento de las prácticas de riesgo de los jóvenes.

CRITERIOS CLÍNICOS PARA DIAGNÓSTICO DE ANAFILAXIA

El diagnóstico se basa en criterios clínicos definidos que se manifiestan simultáneamente en diversos aparatos o sistemas. En la *Tabla 3* se presentan estos criterios, con los cuales se espera identificar más del 95% de los eventos de anafilaxia.⁶²

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE ANAFILAXIA

La anafilaxia puede simular la descompensación de diferentes enfermedades por su gran variedad de síntomas como asma y urticaria; debido a esto, su diagnóstico frecuentemente no se efectúa, incluso hay reportes de que no se llegó al diagnóstico en 80% de los casos en departamentos de urgencias,⁵⁵ por lo que en la anafilaxia no existen signos o síntomas que se presenten de forma universal, lo que sí es frecuente es que se produzca una rápida progresión de la gravedad de las manifestaciones clínicas.

Existen síntomas de alta sospecha como el prurito palmo-plantar o genital.⁶² Juliá y colaboradores²⁴ y Simons y su equipo⁴² refieren que aunque los síntomas inician de manera brusca y ponen en

riesgo la vida de quien los manifiesta, la hipotensión y el choque pueden no estar presentes.

El tiempo medio para que aparezcan signos de falla cardíaca es de 30 minutos en anafilaxia a los alimentos, de 15 minutos en picaduras de insectos y de cinco minutos en anafilaxia por medicamentos intravenosos, lo que subraya la necesidad del reconocimiento y manejo rápido de la anafilaxia.¹³

Alrededor de 10 a 20% de los casos de anafilaxia se manifiestan sin síntomas mucocutáneos. De hecho, la presencia de signos mucocutáneos puede ser inversamente proporcional a la gravedad del evento anafiláctico; lo anterior se ha demostrado por la alta tasa de mortalidad en casos de anafilaxia

con ausencia de estas manifestaciones.^{42,43} Los síntomas respiratorios son más frecuentes en los niños (sibilancia y disnea), mientras que en adultos son más comunes los síntomas cutáneos y cardiovasculares.⁴² En la *Tabla 4* se muestran los signos y síntomas más frecuentes.^{20,24}

Como ya se ha descrito, los pacientes tratados con β bloqueador oral o tópico pueden experimentar reacciones más intensas con bradicardia paradójica, hipotensión profunda y broncoespasmo intenso con una respuesta atenuada a la adrenalina.³⁶ Los niños pueden desarrollar un edema súbito de glotis, por lo que la obstrucción respiratoria durante un evento anafiláctico en ocasiones puede

Tabla 3: Síntomas subjetivos y criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia.*

Síntomas subjetivos: vértigo, ansiedad, sensación de calor, sensación de muerte inminente, sabor metálico en boca, prurito palmo-plantar y prurito genital

Criterio 1	Observaciones
<p>Inicio agudo (minutos a horas) de un síndrome que afecta a piel y/o mucosas con urticaria generalizada, prurito o eritema; angioedema en labios, úvula o lengua, parestesias en orofaringe, hiperemia conjuntival, junto con al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Afección del aparato respiratorio (rinorrea, obstrucción nasal, tos, disnea, taquipnea o bradipnea, dificultad para hablar, sibilancias, estridor, disminución del PEF, hipoxemia, cianosis) Manifestaciones cardiovasculares (disminución de la TA, taquicardia, bradicardia, arritmias, alteraciones en el ECG [repolarización, conducción], paro cardíaco) o síntomas de disfunción orgánica / neurológica (síncope, hipotonía, confusión, irritabilidad, cefalea, inquietud, vértigo, somnolencia, letargo en bebés, convulsiones) 	<p>Signos y frecuencia de presentación:</p> <p>Mucocutáneos en 84% de los casos</p> <p>La anafilaxia puede ocurrir en ausencia de signos mucocutáneos en 15% de los niños y en adultos con insuficiencia cardiovascular</p>
<p>Criterio 2</p> <p>Dos o más de los siguientes signos (aparecen en minutos u horas) tras la exposición a un alérgeno potencial:</p> <ul style="list-style-type: none"> Afectación de piel y/o mucosas Afección del aparato respiratorio Manifestaciones cardiovasculares o síntomas de disfunción orgánica / neurológica Síntomas gastrointestinales persistentes (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, disfagia, regurgitación en lactantes) 	<p>Cardiovasculares 72%</p> <p>Respiratorios 68%</p> <p>Digestivos 45%</p> <p>Neurológicos 15%</p>
<p>Criterio 3</p> <p>Disminución de la TA (en minutos u horas) tras la exposición a un alérgeno conocido:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lactantes 1 mes a 1 año: TAS < 70 mmHg Niños 1-10 años: TAS < 70 mmHg + (edad años x 2) Niños > 10 años: TAS < 90 mmHg o descenso de 30% sobre la basal Adultos: TAS inferior a 90 mmHg o descenso superior a 30% respecto a la basal 	

PEF = flujo espiratorio pico; TA = tensión arterial; TAS = tensión arterial sistólica, ECG = electrocardiograma.

* Modificado de Sampson et al.⁶⁹ y Gloaguen et al.¹²

Tabla 4: Signos y síntomas frecuentes en anafilaxia.

- Síntomas mucocutáneos: urticaria, prurito, eritema, angioedema, edema periocular o inflamación conjuntival
- Síntomas respiratorios: rinorrea, estornudos, congestión nasal, disfonía, ronquera, afonía, sensación de cierre faríngeo o asfixia, estridor, dificultad respiratoria, sibilancias, disnea, tos, opresión torácica, cianosis, paro respiratorio
- Síntomas gastrointestinales: náusea, vómito, diarrea, disfagia, pirosis, dolor abdominal intenso tipo cólico
- Síntomas y signos cardiovasculares: taquicardia, bradicardia, dolor torácico, colapso, síncope, mareo, arritmias cardíacas, mala perfusión periférica e hipotensión. En casos graves pueden iniciar con choque anafiláctico
- Síntomas neurológicos: hipotonía, decaimiento, ansiedad, confusión, sensación de muerte inminente, mareo, pérdida de la conciencia

confundirse con aspiración de «cuerpo extraño» en la vía aérea.²⁴

ANAFILAXIA BIFÁSICA

La anafilaxia bifásica puede ocurrir de cuatro a 12 horas y hasta 72 horas como máximo, después de los primeros signos y síntomas; con la posibilidad de ser más grave que las manifestaciones iniciales.¹² Una demora o falta de aplicación de adrenalina, una dosis insuficiente de adrenalina y / o falta de administración de corticosteroides pueden aumentar el riesgo de estas reacciones.² Reportes de Boros y colaboradores⁷⁰ y Neugut y equipo⁷¹ establecen que la frecuencia de anafilaxia bifásica oscila entre 4.6 y 20%.

ANAFILAXIA ATÍPICA

Un caso «clásico» de anafilaxia se define como aquél que se presenta súbitamente en un paciente con exposición a un desencadenante conocido y que exhibe hallazgos mucocutáneos característicos de urticaria, prurito y angioedema (por ejemplo, penicilina). Sin embargo, los signos y síntomas pueden ser más difíciles de reconocer y el caso se puede catalogar como «atípico»

cuando se presenta sin hallazgos mucocutáneos específicos.⁷²

SÍNDROMES CLÍNICOS ASOCIADOS A FALLA MIOCÁRDICA

Las manifestaciones cardíacas de la anafilaxia pueden imitar un síndrome coronario agudo, incluyendo arritmias. Esto es secundario al estrés fisiológico en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o con enfermedad coronaria previa.⁷³

SÍNDROME DE KOUNIS (SK)

También conocido como síndrome de angina alérgica, se caracteriza por la coexistencia de una reacción alérgica anafiláctica junto a un evento coronario agudo, corroborado por estudios de laboratorio o gabinete compatibles con angina de pecho clásica. Esta condición puede progresar a infarto agudo de miocardio.⁷⁴

El principal mecanismo fisiopatológico es el vasoespasmo de las arterias coronarias debido a un aumento de los mediadores inflamatorios que se liberan durante la reacción de hipersensibilidad (histamina, leucotrienos, factor activador plaquetario y otros mediadores que se liberan después de la estimulación de las células cebadas). El SK ha sido descrito en varias razas y grupos de edad (de nueve a 90 años). Predomina entre los 40 y 70 años de edad (68%). Los factores de riesgo incluyen: historia previa de alergia, hipertensión, tabaquismo, diabetes e hiperlipidemia. Entre los desencadenantes más frecuentemente identificados se encuentran los antibióticos (27.4%) y los insectos (23.4%).⁷⁵ El SK se ha dividido en dos subtipos:^{74,76}

- Tipo I (sin enfermedad coronaria): dolor torácico durante un evento alérgico agudo en pacientes sin factores de riesgo ni lesiones coronarias. El evento alérgico produce espasmo coronario, lo cual lleva a dolor torácico y cambios electrocardiográficos. Las enzimas cardíacas pueden ser normales o mostrar elevación (progresión a infarto agudo de miocardio). La fisiopatología sería la disfunción endotelial y/o angina microvascular.
- Tipo II (con enfermedad coronaria): dolor torácico durante una reacción alérgica aguda en

pacientes con enfermedad aterosclerótica preexistente. La liberación aguda de mediadores puede inducir una erosión o fractura de la placa, ocasionando infarto agudo de miocardio y formación de trombos. En los últimos años se ha propuesto un tercer tipo que incluiría a pacientes con trombosis de los stents farmacoactivos.⁷⁷

MIOCARDIOPATÍA DE TAKOTSUBO

También conocida como síndrome del corazón roto⁷⁸ o síndrome de discinesia apical se ha relacionado con el síndrome de Kounis. Se define como una miocardiopatía de estrés durante la anafilaxia, está asociada a la administración intravenosa de epinefrina en mujeres de mediana edad.⁵⁵ Esta miocardiopatía se distingue por la disfunción sistólica transitoria de los segmentos apicales y medio del ventrículo izquierdo (con la contracción conservada de la base del ventrículo izquierdo). En telesístole, el ventrículo izquierdo muestra un abombamiento apical extenso, similar al contorno de una vasija utilizada tradicionalmente en Japón para atrapar pulpos llamada *Takotsubo*.⁷⁹ La combinación de las alteraciones distributivas, hipovolémicas y cardiogénicas pueden producir un profundo estado de choque mixto.⁴¹

ANAFILAXIA RECURRENTE Y PARASITOSIS

Individuos expuestos a infecciones por helmintos pueden desarrollar respuestas alérgicas hacia antígenos parasitarios. En una revisión de Minciullo y colaboradores⁸⁰ sólo cuatro géneros de helmintos fueron asociados con anafilaxia (*Echinococcus spp.*, *Anisakis spp.*, *Taenia solium* y *Ascaris spp.*). Presentándose más frecuentemente durante la equinococosis (quiste hidatídico) o posterior a la infestación por consumo de productos de mar contaminados por *Anisakis*. La anafilaxia puede ocurrir si el fluido de un quiste hidatídico es liberado al huésped de forma espontánea o posterior a trauma o cirugía.⁸¹ La anafilaxia complica el 10% de todas las rupturas intraperitoneales de quistes hidatídicos.⁸² Los pacientes pueden presentar una historia de anafilaxia recurrente debido a pequeñas rupturas del quiste.⁸³

Anisakis simplex también se reconoce como causa de anafilaxia recurrente mediada por IgE que se presenta en sujetos que consumen pescados crudos o en personas que trabajan en contacto con pescados contaminados por el parásito.⁸⁰ Se han reportado eventos de anafilaxia posterior al consumo de pequeñas cantidades del parásito y a la realización de pruebas cutáneas diagnósticas.⁸⁴ Existen publicaciones de la relación entre anafilaxia e infección por *Taenia solium*, en su mayoría reportes de casos asociados a ruptura de quistes de cisticercosis.^{85,86} Especies de *Ascaris* pueden inducir reacciones alérgicas en determinados individuos. La presencia de IgE específica contra *Ascaris lumbricoides* se correlaciona con niveles elevados de IgE total y mayor prevalencia de rinitis/asma.⁸⁷ Actualmente se conoce reactividad cruzada entre alérgenos de *Ascaris*, ácaros y cucarachas (panalergeno tropomiosina).⁸⁸

EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA REACCIÓN

La gravedad de la reacción anafiláctica se refiere al nivel de afectación o peligro que ésta confiere a la salud de una persona, que incluso puede llevarla a la muerte. Es posible evaluar la gravedad de una reacción anafiláctica con base en la información clínica obtenida a la exploración del paciente. Es importante utilizar herramientas clínicas para evaluar la gravedad del evento, debido a que la gravedad determina el curso del plan terapéutico de urgencias y el pronóstico.

Esta gravedad se relaciona con la rapidez en la progresión de los síntomas, el tipo de antígeno, los órganos involucrados y la presencia de reacciones retardadas o bifásicas.⁶² Los casos más graves de anafilaxia son los que manifiestan hipoxia, hipotensión y compromiso neurológico,⁸⁹ por lo que es muy importante aplicar el sistema del *European Resuscitation Council (ABCDE)*⁹⁰ que evalúa la rapidez de la evolución de la reacción anafiláctica mediante la graduación de los síntomas respiratorios, cardiovasculares y estado de conciencia del paciente⁶² (Figura 4), lo que también traduce la gravedad de la reacción.

Se han elaborado diferentes instrumentos para evaluar la gravedad de la reacción anafiláctica con el tiempo en diferentes grupos de edades con varios escalones o niveles de gravedad que difieren

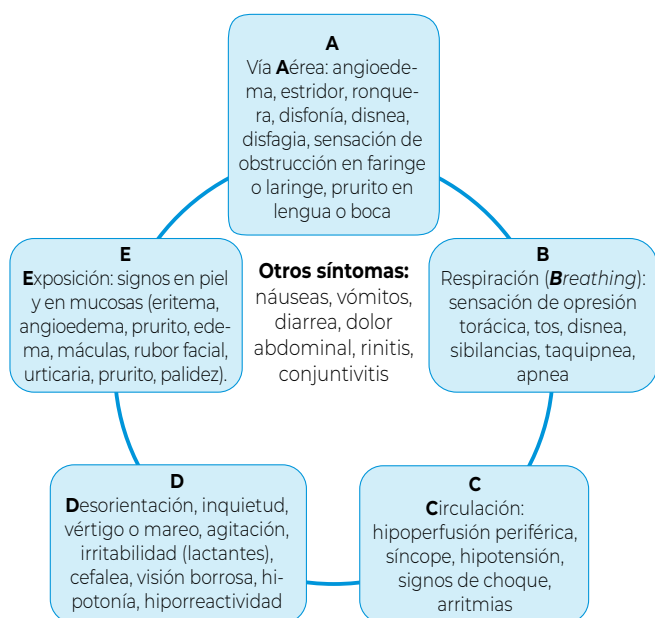


Figura 4: Evaluación ABCDE de la anafilaxia.

en número de tres a seis, así como para evaluar las reacciones ocasionadas por varios desencadenantes (alimentos, medicamentos, himenópteros y otros). Algunos de estos instrumentos son el Mueller 4 realizado en 1959 para evaluar anafilaxia por cacahuete, Ring y Messmer 4 para evaluar anafilaxia inducida por medicamentos en 1977, Sampson 5 en 2003 para evaluar anafilaxia por alimentos en la edad pediátrica.⁹¹ Entre los más utilizados en la actualidad está la escala propuesta por Brown en 2004,⁹² (Tabla 5) y que correlaciona de manera adecuada con la propuesta de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) en 2018⁹³ (Tabla 6). Ambas son aplicables en pacientes de diferentes edades y para cualquier etiología desencadenante de la reacción.

En esta última escala se han realizado esfuerzos para evaluar la gravedad de la reacción anafiláctica de una forma más precisa y cuyo contenido sea de valor para diferentes grupos interesados (pacientes, clínicos, investigadores, industria de alimentos, salud pública, autoridades sanitarias). El objetivo principal es homogeneizar la información para establecer medidas de actuación más asertivas en cada grupo.⁹³

En relación con la importancia de la gravedad de la anafilaxia y su influencia sobre la mortalidad

por esta causa es indispensable puntualizar en la necesidad de un mejor registro y clasificación de este diagnóstico como lo sugiere la nueva revisión del Sistema de la Clasificación Internacional de las enfermedades (ICD) 11 de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Las investigaciones en salud pública y epidemiología sobre anafilaxia se han incrementado en los últimos años debido a la necesidad de comprender el estatus y evolución de esta enfermedad de forma más precisa para implementar planes nacionales y acciones globales que propicien las mejoras en su tratamiento y prevención, con el objetivo de disminuir la morbimortalidad mediante la priorización de programas sobre anafilaxia.

Actualmente, la dificultad para codificar las muertes por anafilaxia bajo el Sistema de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (ICD) de la Organización Mundial de la Salud, es una de las principales razones de la baja notificación de las muertes por esta causa; además, los certificados de defunción no incluyen la palabra anafilaxia *per se* en este momento. Por otra parte, en el Sistema de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (ICD) 10 no se ha incluido la puntuación de la gravedad de la misma. Con base en lo anterior se tiene contemplado proponer cambios en la nueva revisión ICD 11 en las reglas para la codificación de la mortalidad por anafilaxia.

PAPEL O ROL DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

En medicina de precisión los fenotipos se definen como la presentación clínica de una enfermedad, en este caso la anafilaxia. Los endotipos se refieren a los mecanismos celulares y moleculares de la reacción de hipersensibilidad, definidos por los biomarcadores de diagnóstico (pruebas cutáneas, triptasa, IgE, interleucina [IL-6] y otros). Los fenotipos de la anafilaxia son clasificados por su presentación clínica en reacciones tipo I, reacciones con liberación de citocinas, reacciones mixtas y reacciones similares a bradicininas y complemento (Figura 3).^{55,94}

La historia clínica es la más importante para realizar el diagnóstico de anafilaxia y se debe auxiliar de otras pruebas para identificar la causa o los alérgenos responsables de la reacción.

Las pruebas cutáneas se han estandarizado y pueden ser de ayuda para el diagnóstico de reacciones anafilácticas mediadas por IgE para diversos alérgenos alimentarios, medioambientales, medicamentos y veneno de himenópteros, entre otros; sin embargo, a veces el porcentaje de positividad es bajo. En muchos casos las pruebas de reto o provocación son las únicas que pueden confirmar la reacción; no obstante, estas no están exentas de riesgo, no se pueden realizar de inmediato en el paciente con problema agudo y deben efectuarse en un sitio especial con personal capacitado. Las pruebas *in vitro* representan un procedimiento potencialmente seguro para diagnosticar la causa de la anafilaxia.⁹⁵ La *Figura 5* muestra un algoritmo sugerido por Castells⁵⁵ para el estudio a largo plazo en los pacientes con anafilaxia.

BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DE ANAFILAXIA

Pruebas cutáneas

Deben realizarse dentro de cuatro a seis semanas posterior a la anafilaxia para corroborar la implicación de mecanismos IgE dependientes y el compromiso de células cebadas. Dichas pruebas son altamente específicas para reacciones tipo I a los alimentos, medicamentos (ej. platinos, β -lactámicos, anestésicos generales) y venenos del orden *Hymenoptera*. Debido a que varios de los extractos actuales pueden no contener todos los componentes alérgicos, el reto se considera el estándar de oro.⁵⁵ Las pruebas cutáneas se consideran seguras para pacientes con una historia de

Tabla 5: Sistema de graduación para reacciones anafilácticas.⁹²

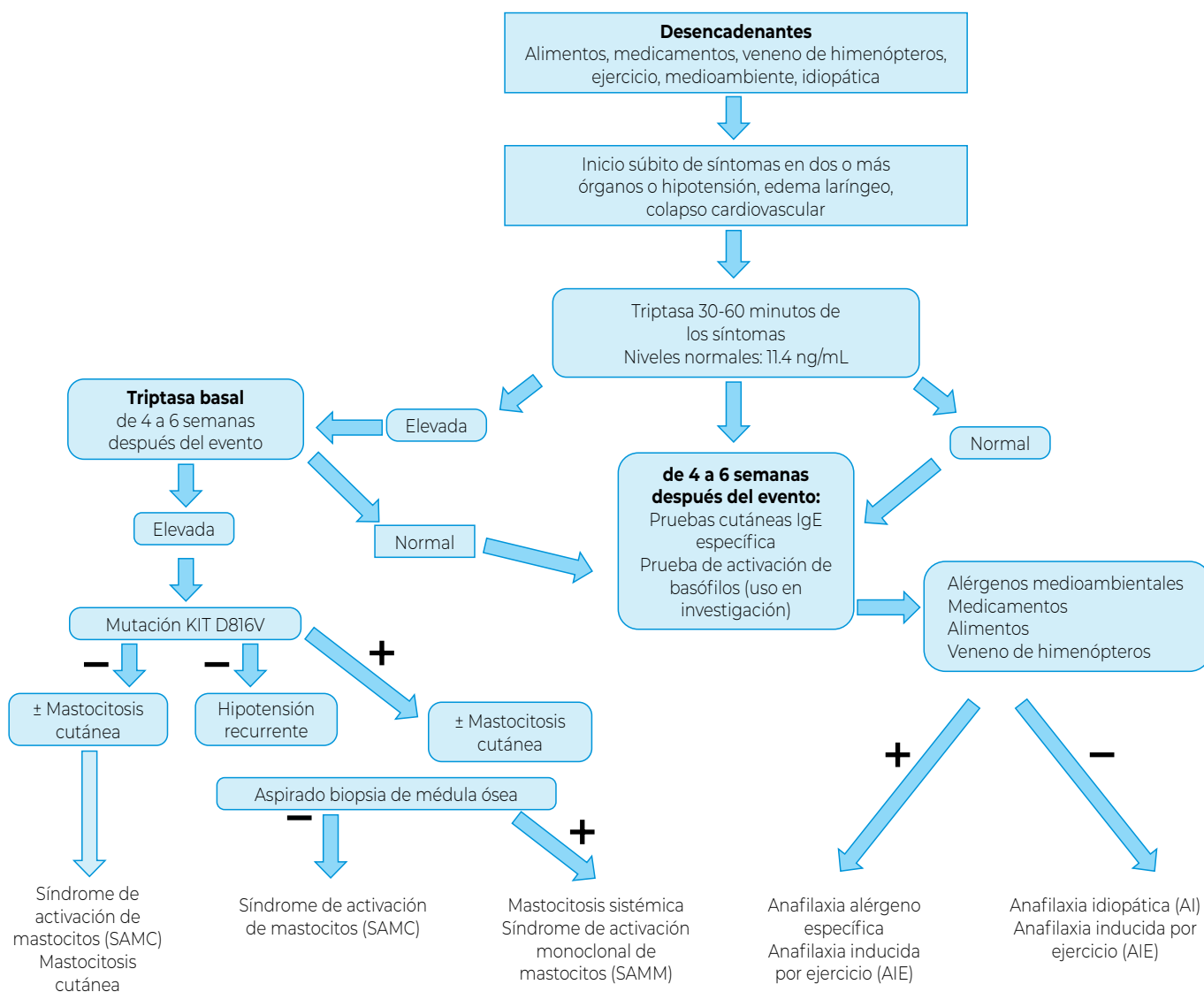
Grado	Características
1. Leve: piel y tejido subcutáneo solamente	Eritema generalizado, urticaria, edema periorbitario o angioedema
2. Moderada: afectación respiratoria, cardiovascular o gastrointestinal	Disnea, estridor, sibilancias, náusea, vómito, mareo, presíncope, diaforesis, sensación de obstrucción faríngea y opresión torácica o dolor abdominal
3. Grave: hipoxia, hipotensión o compromiso neurológico	Cianosis o SpO ₂ (saturación por oximetría de pulso) < o igual a 88%, en cualquier etapa, hipotensión (presión sanguínea sistólica < a 90 mmHg en adultos), confusión, colapso, pérdida de conciencia

Modificado de: Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114: 371-376.

Tabla 6: Propuesta de clasificación simplificada de la gravedad de las reacciones alérgicas, de acuerdo al órgano o sistema involucrado.⁹³

Reacciones locales	Reacciones sistémicas	
	Grado 1	Grado 2
Reacciones aisladas locales en piel y mucosas al primer contacto con el alérgeno	Reacciones alérgicas que involucran piel lejos del sitio de contacto con el alérgeno, vías respiratorias altas y/o tracto gastrointestinal	Graves, son reacciones alérgicas que ponen potencialmente en peligro la vida e incluyen signos y síntomas cardiovasculares, neurológicos, bronquiales y/o laríngeos

Muraro A, Fernández-Rivas M, Beyer K, Cardona V, Clark A et al. Position paper. The urgent need for a harmonized severity scoring system for acute allergic reactions. *Allergy.* 2018; 73: 1792-1800.



Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140 (2): 321-333.

Figura 5: Diagnóstico de anafilaxia.⁵⁵

anafilaxia y comorbilidades como asma, siempre y cuando esté controlada.

Los medicamentos como los β -bloqueadores y los inhibidores de la ECA se deberán descontinuar previo a la prueba.⁵⁵ Los pacientes con reacciones tipo liberación de citocinas y los que tienen activación del complemento serán frecuentemente negativos, pero los pacientes con reacción mixta podrán ser positivos.⁹⁶ Ciertos fármacos como infliximab y rituximab pueden tener pruebas positivas hasta en 60 a 70% de los casos.^{94,97}

Serología e IgE específica

Ésta se basa en la detección de IgE específica en suero utilizando una fase sólida con acarreadores por inmunoensayo. El que se usa con más frecuencia es fluoroinmunoensayo (FEIA) (InmunoCAP® Thermo Fisher, Upsala, Suecia), donde el alérgeno o medicamento problema está covalentemente unido a poli-L-lisina (PLL). El radioinmunoensayo (RIA) o enzoinmunoensayo (ELISA) utiliza diferentes acarreadores (seroalbúmina humana). La detección

de IgE específica para sustancias biológicas se puede utilizar con alta sensibilidad y especificidad. (Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B⁹⁸).

La IgE específica puede ser medida para alimentos, antígenos medioambientales, veneno de himenópteros, alérgenos de medicamentos, incluyendo antibióticos y quimioterapia.⁹⁹ Las pruebas serológicas para alimentos y aeroalérgenos pueden ser superiores a las cutáneas por la gran variabilidad en cuanto a la naturaleza del alérgeno y la variabilidad entre los lotes y los fabricantes de las mismas. Las recomendaciones del *NICE Diagnostics Guidance* sugieren la aplicación del ImmunoCAP ISAC 112[®] y el Microtest[®] para pruebas

a múltiples alérgenos.¹⁰⁰ Debido a que los alérgenos pueden ser complejos, los diagnósticos resueltos por componentes del alérgeno nos permiten la identificación de componentes específicos que tienen valores predictivos y nos ayudan en la toma de decisiones clínicas. Recientemente han surgido nuevas técnicas como el ALEX[®] (*Allergy Explorer*). En la *Tabla 7* se mencionan algunos componentes moleculares o alérgenos de utilidad clínica.

IgE específica a medicamentos

La IgE específica a penicilina tiene baja sensibilidad y está actualmente reservada para pacientes

Tabla 7: Componentes moleculares o alérgenos con utilidad clínica para varias condiciones alérgicas.¹⁰¹

Enfermedad alérgica	Alérgeno/componente molecular	Solución al problema diagnóstico
Anafilaxia por veneno de insectos	Api m1, Ves v1, Ves v5, Pol d5	Mejor diferenciación en pacientes doblemente sensibilizados a veneno de avispa y abeja
Anafilaxia por veneno de insectos	Ves v5	Aumento de sensibilidad de detección IgE específica a través de discriminar el veneno de avispa con Ves v5 recombinante
Anafilaxia inducida por ejercicio dependiente trigo y alimentos (AIEDTA)	Tri a 19	Alérgeno marcador de AIEDT
Anafilaxia por cacahuete	Ara h2, Ara h6	Alérgenos predictivos de reacciones graves
Anafilaxia a carne roja	α -Gal	Alérgeno marcador para reacciones anafilácticas tardías a carne roja
Anafilaxia por veneno de insectos, alergia al polen	Determinantes carbohidratos de reactividad cruzada (DCRC)	Marcador de amplia reactividad cruzada basada en IgE, sin relevancia clínica
Anafilaxia a veneno insectos	Api m10, Api m3	Predictivo de pacientes en riesgo de falla terapéutica para inmunoterapia con veneno de abeja

Api m 1, 3, 10, alérgenos de veneno de abeja (fosfolipasa A2, fosfatasa ácida, icarapina).

Ves v 1, 5, alérgenos de veneno de vespídos (fosfolipasa A1, antígeno 5). Pol d 5, alérgeno de veneno de Polistes (antígeno 5).

Tri a 19, alérgeno del trigo (ω -5-gliadina). Ara h 2, 6, alérgenos mayores del cacahuete (proteínas de almacenamiento).

α -Gal, determinante carbohidrato de mamífero (galactosa- α -1,3-galactosa).

DCRC, determinantes carbohidratos de reactividad cruzada (β -1,2-xilosa and α -1,3-fucosa).

EAACI. Global Atlas of Allergy 2014. Editores: Akdis C, Agache I. 2014; p. 170.

con anafilaxia casi fatal, en quienes las pruebas cutáneas se consideran inseguras.¹⁰² La medición de la IgE específica a otros β -lactámicos, así como a cefalosporinas, se ha usado para valorar reactividad cruzada, pero su utilidad clínica aún no se ha definido.¹⁰³ Se ha demostrado que la IgE específica a platinos tiene menor sensibilidad que la prueba cutánea, pero es altamente específica.¹⁰⁴ Este es un recurso con el que no contamos para la mayoría de los medicamentos.

Triptasa. La triptasa es una serina proteasa y un importante mediador proinflamatorio, preformado en las células cebadas y basófilos. La triptasa total está compuesta de una isoforma monomérica inmadura y una isoforma heterotetrámera madura que se libera de manera rápida en la degranulación de las células cebadas. Se determina principalmente por inmunoensayo.⁹⁵ En algunos estudios clínicos se han encontrado niveles de triptasa mayores de 13.5 ng/mL en 66.6% de pacientes con choque anafiláctico perioperatorio grave.^{55,95,105}

Recomendaciones técnicas. El nivel de triptasa puede medirse en suero utilizando una gran variedad de ensayos, con mediciones confiables y el mediador es estable a temperatura ambiente. (Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación B⁹⁸). La vida media de la triptasa es de 90 a 120 minutos, por lo que es recomendable que se tome la muestra de 30 a 120 minutos después del inicio de los síntomas y se compare con niveles basales, medidos al menos 24 horas después de la resolución de los síntomas de anafilaxia. (Nivel de evidencia 2+, grado de recomendación B⁹⁸).

Una elevación mínima clínicamente significativa del nivel de triptasa se considera mayor o igual al 20% del nivel basal, o más de 2 microgramos/L, dentro de las primeras cuatro horas del periodo de síntomas. La presencia de enfermedad de los mastocitos influye en los niveles basales de triptasa. (Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B⁹⁸).

Recomendaciones Clínicas. La determinación de triptasa durante la fase aguda es hoy en día el mejor biomarcador disponible para confirmar reacciones mediadas por mastocitos con un rango de sensibilidad de 30 a 94.1% y con una especificidad de 92.3 a 94.4% dependiendo del punto de corte, logrando encontrar niveles de triptasa más altos en las reacciones clínicas más graves.^{55,95,105} (Nivel de evidencia 2, GR B⁹⁸).

Determinación de histamina y sus metabolitos. La histamina es un mediador de la respuesta alérgica derivada del proceso enzimático de la histidina por la enzima L-histidina descarboxilasa. Se acumula en gran cantidad en los basófilos y los gránulos de los mastocitos y se determina principalmente por inmunoensayo.

Estudios clínicos. La histamina es un mediador muy abundante e importante de la anafilaxia y las pruebas de sensibilidad que utilizan este mediador han reportado ser mejores que las pruebas con triptasa en reacciones no graves.^{94,95,105}

Recomendaciones técnicas. El pico de la histamina en plasma se presenta entre 5 y 10 minutos del inicio de los síntomas y disminuye a su valor basal a los 30 minutos debido a su rápido metabolismo por la N-metil transferasa y la diamino oxidasa. Asimismo, a causa de su vida media corta (20 minutos), la sangre debe recolectarse en la primera hora del inicio del choque anafiláctico y el nivel de histamina debe compararse con el nivel basal. (Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B⁹⁸). Debe ser procesado el plasma no memorizado, enfriarse y procesarse de inmediato. (Nivel de evidencia 3, grado de recomendación B⁹⁸).

La medición de los metabolitos de la histamina (N-metil histamina y ácido N-metil imidazol acético) en orina durante un periodo de 24 horas se ha utilizado como un método indirecto para la determinación de histamina. Éstos se ven alterados por infecciones de vías urinarias o a la ingesta de alimentos ricos en histamina.⁹⁵ (Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C⁹⁸).

Recomendaciones clínicas. El nivel de histamina se correlaciona con la gravedad de la anafilaxia. La histamina en plasma tiene una sensibilidad de 61% a 92%. Los niveles basales tienen una gran variabilidad entre individuos, lo que limita su especificidad, siendo de 51% a 91%.¹⁰⁵ (Nivel de evidencia 3, GR B⁹⁸).

Prueba de activación de basófilos (PAB). Se ha utilizado con alimentos, alérgenos medioambientales, veneno de himenópteros y alérgenos de medicamentos, determinando mediadores como histamina y leucotrienos como un reflejo de la activación de los mastocitos tisulares. Esta prueba se basa en citometría de flujo con diferentes estrategias para identificar basófilos (Anti-IgE, CCR3, CRTH2 y CD203c), después de la estimulación con el alérgeno problema o sus metabolitos.

La PAB se utiliza satisfactoriamente en reacciones para β -lactámicos, relajantes musculares, monitoreo de alergias a veneno de himenópteros. No se recomienda en pacientes con múltiples reacciones, hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos o alergia a los alimentos debido al incremento importante de la histamina basal. Dicha prueba no ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA), no existe aún una estandarización y requiere la activación de los basófilos sanguíneos inmediatamente después de su extracción, hoy en día se encuentra disponible en el mercado.⁹⁴

Quimasa. La quimasa como la triptasa es una serina proteasa altamente específica de los mastocitos. La determinación de ambas nos proporciona información sobre la distribución celular, número y estatus de liberación dependiendo del contexto clínico. La quimasa permanece elevada al menos 24 horas después del inicio de la reacción.¹⁰⁶

Carboxipeptidasa. Zhou y colaboradores¹⁰⁶ encontraron que los niveles de carboxipeptidasa en suero o plasma recolectados dentro de las ocho horas de una reacción alérgica fueron significativamente mayores que en otros grupos control. En 70% de los pacientes con triptasa negativa, los niveles de carboxipeptidasa estuvieron elevados. Se requieren más investigaciones sobre quimasa y carboxipeptidasa.

Heparina. El complejo IgE/antígeno estimula a los mastocitos para la liberación local de heparina, la cual induce la formación de bradisininas, dependiendo de un factor XII en la anafilaxia en humanos, con lo que se aumenta la permeabilidad vascular y correlaciona con la gravedad de la reacción anafiláctica.¹⁰⁷

Cisteinil leucotrienos y prostaglandinas. El leucotrieno C₄ (LTC₄) es el producto mayor de la 5-lipooxigenasa, producido por células cebadas activadas y basófilos. Se metaboliza rápidamente a LTD₄ y LTE₄ que pueden ser medidos en orina durante la anafilaxia.⁹⁵

Factor activador plaquetario. El factor activador plaquetario (FAP) es un fosfolípido proinflamatorio, sintetizado y secretado a los tejidos por los mastocitos, monocitos y macrófagos.¹⁰⁸

Los niveles circulantes del FAP son en parte controlados por la actividad de la acetilhidrolasa

del FAP (AH-FAP), que es la enzima que degrada al FAP. Debido a su rápida inactivación por AH-FAP tiene una vida media corta de tres a 13 minutos. El FAP es un potente mediador biológico activo en concentraciones bajas de hasta 10-12 mol/L. Los niveles séricos correlacionan de manera directa con anafilaxia e inversamente con la actividad de AH-FAP, esto podría ayudar a predecir el grado de gravedad de la anafilaxia.¹⁰⁸

Citocinas. Recientemente Brown y colaboradores¹⁰⁹ definieron que los niveles de IL-6 e IL-10 se asociaron con la gravedad y el deterioro tardío de la anafilaxia. Se encuentran bajo investigación otros mediadores como el óxido nítrico, la esfingosina-1-fosfato, galectina-9 e interleucina 33 (IL-33).¹¹⁰

Complemento. Algunos compuestos como los cacahuates tienen la habilidad de activar rápidamente el complemento con la producción de la anafilotoxina C3a, estimulando a macrófagos y basófilos a secretar FAP e histamina, lo que contribuye a la inducción de anafilaxia.¹¹¹

La anafilaxia por ingesta de cacahuate se considera entre las más graves y se correlaciona con la elevación de los diferentes mediadores y biomarcadores como triptasa, histamina, acetilhidrolasa del FAP, C3a y positividad en la prueba de activación de basófilos.^{109,112} En la *Tabla 8* se muestra una relación de los principales mediadores de los mastocitos.

Sistema de coagulación. El sulfato de condroitina sobresulfatado que contamina la heparina tiene gran capacidad para activar el factor XII de la coagulación y desencadenar la formación de bradisininas mediadas por precalicreína, activando la cascada del sistema del complemento, lo que ocasiona aumento de la permeabilidad vascular con edema e hipotensión.¹¹³

IgG. Se ha propuesto que la anafilaxia mediada por IgG requiere mayor cantidad de antígeno que la mediada por IgE, como en las reacciones por medicamentos, medios de contraste y veneno de víspidos. Participa de manera importante el FAP y su habilidad de ligar inmunocomplejos a través del receptor IgG de baja afinidad (Fc γ R1II).¹¹⁴

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El diagnóstico de anafilaxia se puede dificultar cuando no se presenta el cuadro clínico característico

Tabla 8: Principales mediadores de los mastocitos en anafilaxia.¹⁰⁵

Mediador	Intervalo recomendado en la toma de la muestra (tiempo pico)	Disponibilidad de método comercial	Correlación con anafilaxia grave
Mediadores preformados			
Histamina (plasma)	0-30 min (de 5 a 10 min.)	Sí	Sí
Histamina (orina de 24 horas)	Durante 24 horas después del inicio (no se conoce)	Sí	Sí
N-metil histamina (orina de 24 horas)	Durante 24 horas después del inicio (no se conoce)	Sí	Sí
Ácido N-metil imidazol acético (orina 24 h)	Durante 24 horas después del inicio (no se conoce)	No	No conocido
Triptasa (suero/plasma)	15 min-3 h (60 min)	Sí	Sí
Quimasa (plasma/suero)	0-24 h (no conocido)	No	No se conoce
Carboxipeptidasa (plasma/suero)	0-8 h (no se conoce)	No	(correlaciona c/triptasa) No se conoce (no correlaciona c/triptasa)
Heparina (plasma)	No conocido	No	Sí
Mediadores generados en minutos			
Productos de la lipooxigenasa LT E4 (orina 24 h)	Durante 24 horas después del inicio (no conocido).	Sí*	Sí
Productos de la ciclooxigenasa PG D2 (orina 24 h)	Durante 24 horas después del inicio (no conocido).	Sí*	Sí
FAP (suero/plasma)	No conocido (vida muy corta 3-13 min) (se metaboliza rápidamente por AH-FAP)	No	Sí
Mediadores sintetizados en horas			
IL-2 (suero/plasma)	0-10 h (100 min)	No	Sí
IL-4, IL-13 (suero/plasma)	No conocido	No	No
IL-5 (suero/plasma)	No conocido	No	No
IL-6 (suero/plasma)	0-10 h (100 min)	No	Sí
IL-10 (suero/plasma)	0-10 h (100 min)	No	Sí
TNF alfa (suero/plasma)	No conocido	No	No
TNFR1 (suero/plasma)	0-10 h (100 min)	No	Sí
IFN-gamma (suero/plasma)	No conocido	No	No

LT = leucotrieno; PG = prostaglandina FAP = factor activador plaquetario; HA-FAP = acetilhidrolasa del factor activador plaquetario; IL = interleucina; TNF = factor de necrosis tumoral; TNFR1 = factor soluble del factor de necrosis tumoral I; IFN = interferón.

*Se efectúan en pocos laboratorios comerciales.

Sala-Cunill A, Cardona V. Biomarkers of anaphylaxis beyond triptase. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015; 15: 329-336.

con las lesiones cutáneas o no hay evidencia de un factor desencadenante.⁶² Para establecer el diagnóstico diferencial de anafilaxia es importante considerar entre otros factores la edad del paciente. En la infancia se deben tener en cuenta entidades como la hipotonía tras un espasmo del sollozo,

crisis convulsivas hipotónicas, aspiración de cuerpo extraño, invaginación intestinal, enfermedad por reflujo gastroesofágico y otras causas de distrés respiratorio en niños.^{46,115}

En el diagnóstico diferencial se deben considerar todas las causas de obstrucción respiratoria

Tabla 9: Diagnóstico diferencial de anafilaxia.⁴¹

	Etiología	Pruebas sugeridas
Neurológica disregulación autonómica	Reacciones vasovagales y vasopresoras	Cuadro clínico/electrocardiograma / presión sanguínea
	Síndrome de taquicardia postural ortostática	Prueba de mesa inclinada
	Convulsiones	Electroencefalograma
Cardiovascular	Accidente cerebrovascular	Tomografía computarizada o imagen por resonancia magnética cerebral
	Choque cardiogénico	Ecocardiograma transtorácico, cateterización de corazón derecho
	Choque hemorrágico	Cuenta sanguínea completa, sangrado clínico
	Choque endotóxico/vasodilatación/distributivo	Cultivo bacteriano
	Síndrome de pérdida capilar (choque hipovolémico)	Paraproteinemia
Endócrina hiperemia cutánea	Síndrome carcinoide	Ácido 5 hidroxí-indol-acético en orina
	Feocromocitoma	Catecolaminas urinarias / séricas
	Tumores que secretan péptido intestinal vasoactivo	Nivel de péptido intestinal vasoactivo
	Carcinoma medular de tiroides	Calcitonina sérica
Iatrogénico medicamentos	Menopausia (hiperemia)	Nivel de estrógenos, hormona luteinizante / folículo estimulante
	Hipoglucemia	Glucosa sérica
	Vancomicina (síndrome del hombre rojo)	Historia clínica
Tóxico	Niacina (hiperemia)	Historia clínica
	Anestésicos generales (hipotensión)	Historia clínica
	«Síndromes de restaurante»	
Hematológico malignidades	a. Escombroidosis	a. Historia clínica / triptasa / histamina
	b. Glutamato monosódico	b. Toxicología
	Alcohol	Nivel de etanol, cuantificar Gap osmolar para otros alcoholes tóxicos
	Sulfitos	Cuadro clínico/ toxicología
	Mastocitosis sistémica	Triptasa, médula ósea
Inmunológica	Urticaria pigmentosa	Biopsia cutánea/triptasa
	Leucemia basofílica	Médula ósea
	Leucemia aguda promielocítica con uso de tretinoína	Médula ósea
	Angioedema mediado por bradicinina	Niveles de C4 e inhibidor de C1
Infecciosa	Ausencia de prurito, eritema, urticaria, broncoespasmo e hipotensión	Inicio gradual de los episodios
	Quiste hidatídico (<i>Echinococcus granulosus</i>)	Clínico, serológico, radiológico
Psicosomático desórdenes funcionales	Sepsis/choque séptico	Hemocultivo
	Crisis de pánico	Consulta psiquiátrica
	Anafilaxia facticia	
	a) Estridor de Munchausen	a) Consulta psiquiátrica
Anafilaxia somatoforme indiferenciada	Consulta psiquiátrica	
Disfunción de cuerdas vocales	Espirometría, bucles flujo-volumen	

LoVerde D, Iweala OI, Eginli A, Krishnaswamy G. Anaphylaxis. Chest. 2018; 153 (2): 528-543.

y de colapso vascular. Mientras que la mayoría pueden ser fácilmente excluidas, algunas de ellas pueden requerir mayor atención. Las reacciones vasovagales con gran frecuencia remedan una anafilaxia. En las reacciones vasovagales existe una rápida aparición de palidez, sudoración, presíncope o pérdida de la conciencia debido a la hipotensión y se asocia normalmente con bradicardia, a diferencia de la anafilaxia que se acompaña por lo general de taquicardia. En las reacciones vasovagales no se produce obstrucción respiratoria alta ni broncoespasmo. Pueden aparecer náuseas durante el evento, pero no presentan dolor abdominal, prurito, urticaria o angioedema. Los pacientes con anafilaxia pueden experimentar la sensación subjetiva de obstrucción de la vía aérea superior, incluso sin la aparición de otros hallazgos clínicos evidentes y debe hacerse diagnóstico diferencial con «globo histérico». En este último, la radiología y laringoscopia no muestran evidencia anatómica de obstrucción de vías respiratorias, además no se encuentra a la exploración evidencia de prurito, urticaria, angioedema, hipotensión o síntomas gastrointestinales. Los niveles séricos de triptasa no están elevados.⁸⁹

La enfermedad del suero puede acompañarse de angioedema y urticaria inducidos por inmunocomplejos, pero la presencia de fiebre, adenopatías, artralgias y lesiones purpúricas no son características de la anafilaxia. Además no se asocia con obstrucción de la vía respiratoria superior, broncoespasmo o colapso vascular. Muchas condiciones pueden imitar anafilaxia o estar acompañadas de manifestaciones sistémicas que parecen alergia y necesitan considerarse en los diagnósticos diferenciales. Otras enfermedades importantes que requieren atención especial incluyen, síndrome de taquicardia postural ortostática, síndrome carcinoide, tumores neuroendocrinos, anafilaxia facticia, anafilaxia somatoforme indiferenciada, choque hipovolémico.^{2,41,116,117} Estas enfermedades y sus pruebas para diagnóstico se muestran en la *Tabla 9*.

REQUISITOS MÍNIMOS PARA LA ASISTENCIA DE LA ANAFILAXIA

Se sugiere realizar las siguientes acciones de manera simultánea:⁶²



Figura 6: Posición de seguridad.

- Estadificar la gravedad del cuadro clínico.
- Llamar al servicio de urgencias o solicitar ayuda.
- Colocar en posición de seguridad al paciente.
- Evaluación e iniciar tratamiento según ABCDE.⁹⁰
- No retrasar la aplicación de adrenalina.

POSICIÓN DE SEGURIDAD

En el momento en que se presenta un paciente con sintomatología compatible de anafilaxia, se le deberá colocar en posición decúbito dorsal con elevación de las extremidades por arriba del corazón (*Figura 6*). Lo anterior evita la hipotensión ortostática, ayuda a la circulación efectiva de la periferia y a la circulación central, además de prevenir el vaciamiento de la vena cava y por lo tanto, el síndrome de ventrículo vacío que puede acontecer en los primeros segundos de la anafilaxia. Otras posiciones del paciente se han relacionado a muerte prematura y típicamente no responden a la administración de epinefrina, ya que no existe adecuada recirculación sanguínea.^{3,118-120}

RETIRADA DEL ALÉRGENO

Como parte fundamental en la progresión de los síntomas típicos o atípicos de la anafilaxia y del tratamiento inicial deberá tomarse en cuenta lo siguiente:

- Vía de exposición: oral, intravenosa, cutánea o inhalada.
- Tipo de alérgenos: fármacos, alimentos, aeroalérgenos, insectos, etc.
- Tiempo de instauración de los síntomas.
- Grado de exposición.

Vía de exposición oral. Evitar inducir el vómito, ya que éste podría provocar edema de mucosas por reexposición al alérgeno.

Vía de exposición intravenosa. Frenar la administración del o los fármacos. Se deberá realizar un reporte que incluya los fármacos involucrados, las dosis, el horario de inicio de síntomas típicos o atípicos y la progresión de los mismos.

Se sugiere énfasis en síntomas atípicos como: prurito palmo-plantar al momento de la administración, en ausencia de urticaria y angioedema, seguido de alteraciones hemodinámicas o del estado de conciencia.

Vía de exposición cutánea o inhalada. Retiro inmediato con agua o solución salina en irrigaciones (ocular o nasal). En caso de que el paciente presente comorbilidades como dermatitis atópica, se sugiere uso de dermolimpiadores, si éstos no se encuentran disponibles, se sugiere aplicación posterior de emolientes a fin de no alterar la barrera de la piel.

Insectos. Se recomienda tomar en cuenta lo siguiente:

- Identificación del insecto sospechoso (ápidos, vespídeos, formícidos, simúlidos, etc.) (Figura 7).
- En el caso de picadura de hormiga, no habrá apéndice a retirar, ya que ésta deja una lesión correspondiente a vesícula o ampolla, la cual no deberá drenarse, ya que sólo contiene líquido inflamatorio estéril (Figura 8).
- El retiro del aguijón podrá realizarse sólo en caso de los ápidos, éste se encuentra dentro del abdomen del insecto; cada abeja podrá hacer la picadura en una sola ocasión; sin embargo, el aguijón consta de dos sacos que contienen alrededor de 50 microgramos de veneno en cada uno. Regularmente sólo se instila un saco en



Figura 8: Lesiones por mordedura de *Solenopsis invicta*.

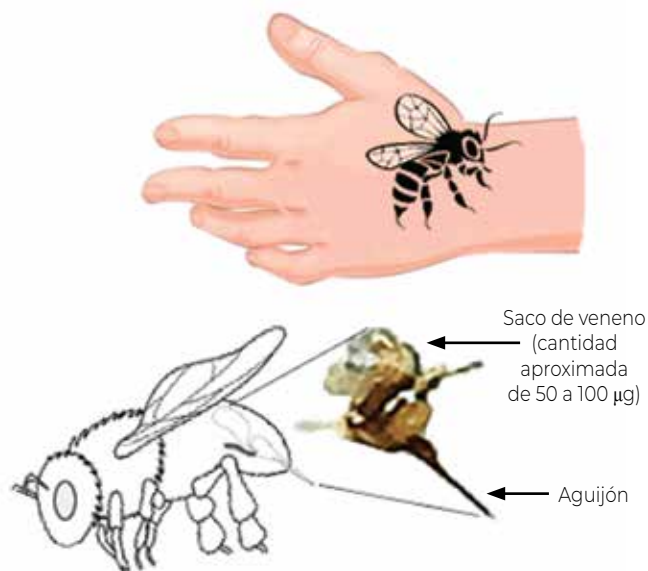


Figura 9: Picadura por *Apis mellifera*.



Figura 7: Insectos asociados a eventos de anafilaxia.

cada picadura. Al momento de realizar la extracción del aguijón, se recomienda evitar presionar el segundo saco, con la finalidad de prevenir la aplicación de la dosis restante (Figura 9).

- En el caso de los vespídeos, cada uno de ellos podrá hacer entre siete y ocho picaduras aproximadamente, sin dejar el aguijón, ya que éste no se encuentra contenido en el abdomen.

Otras medidas necesarias a tomar en cuenta en el retiro del alérgeno son: intervalo de tiempo,

gravedad de la reacción, localización de la picadura o mordedura, número de exposición y ocupación del paciente.

RETIRO DE OTROS INSECTOS Y ECTOPARÁSITOS

Aunque las picaduras de himenópteros típicamente ocasionan las reacciones más graves, a nivel global han sido descritas otras especies de insectos y ectoparásitos, cuyos antígenos pueden introducirse en el ser humano y desencadenar eventos de anafilaxia.

GARRAPATAS *IXODES HOLOCYCLUS* Y *AMBLIOMMA AMERICANUM*

Existen casos de anafilaxia mortal que fueron desencadenados posterior a intentos manuales de remover garrapatas de la especie *Ixodes holocyclus*.³¹ Este tipo de anafilaxia podría ocurrir dentro de minutos, posterior a la exposición accidental o a intentos deliberados de remoción manual del ectoparásito; lo anterior llevó a la Sociedad Australiana de Inmunología Clínica y Alergia (AS-CIA) a emitir recomendaciones sobre la técnica ideal de remoción de estos ectoparásitos en fase de larva o ninfa.¹²¹ La técnica consiste en utilizar aerosoles que contienen éter o congelantes, los cuales matan instantáneamente a la garrapata y evitan la inoculación de su saliva. Las recomendaciones también sugieren evitar la técnica con pinzas o ganchos, ya que se podría ocasionar presión del cuerpo y agitación del ectoparásito con la consecuente inyección de saliva. En caso de no contar con los aerosoles o congelantes que la ASCIA sugiere, se podrán utilizar unas pinzas finas y sostener a la garrapata lo más cercano a la superficie de la piel, tirando con presión constante se evitará sacudir, girar o apretar el cuerpo de la garrapata. Otras medidas sugeridas son: evitar el rascado, los remedios caseros y el uso de químicos irritantes como el keroseno. Aunque en México no existen casos reportados con la especie *Amblyomma americanum*, se sugiere tomar en cuenta las anteriores recomendaciones al momento de su extracción.

En la literatura mundial se pueden encontrar reportes de casos y pequeñas series que informan

sobre reacciones locales y eventos de anafilaxia, asociados a lepidópteros, orugas y artrópodos centípedos.¹²²⁻¹²⁵

MEDICACIONES, SUPLEMENTOS Y EQUIPO NECESARIO

El equipamiento y los medicamentos necesarios para el tratamiento inicial de una reacción anafiláctica forman parte de la dotación estándar exigible en cualquier centro de atención médica. Cada fármaco deberá encontrarse correctamente membretado y semaforizado de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana vigente y a los estándares de certificación del Consejo Nacional de Salubridad y adaptado a cada institución de salud. El material o los suministros para la asistencia de la anafilaxia, además de estar correctamente membretados, deberán ser de fácil acceso. Se recomienda que este material sea inventariado de forma regular (por ejemplo, cada tres meses) y se mantenga actualizado mediante una lista de verificación (Figura 10, Tablas 10 y 11).



Figura 10: Material o suministros para anafilaxia.

Tabla 10: Equipo y material para asistencia de anafilaxia.

1. Solución salina al 0.9% (al menos tres litros)
2. Dispositivos de suministro de oxígeno suplementario:
 - Cilindro de oxígeno portátil con flujómetro.
 - Mascarilla con reservorio de oxígeno, «Ambu» o dispositivo bolsa, válvula mascarilla
3. Oxímetro de pulso
4. Aerocámara o espaciador
5. Estetoscopio
6. Gasas y guantes de preferencia libres de látex
7. Jeringas de 5 y 10 mL (émbolo libre de látex)
8. Jeringas de insulina con aguja desmontable
9. Aguja calibre 20, 21, 22 G para aplicación intramuscular
10. Equipo de administración de fluidos
11. Baumanómetro o esfigmomanómetro con tamaños de manguitos pequeños, medianos y grandes (sin látex)
12. Reloj de pared con segundero
13. Material que incluya equipo completo de laringoscopia con hojas y cánulas de diferentes tamaños para manejo de la vía aérea

TRATAMIENTO DE PRIMERA ELECCIÓN CON EPINEFRINA EN ANAFILAXIA

La epinefrina (adrenalina) por vía intramuscular, administrada de forma rápida y como mínimo una dosis antes de llegar a la sala de urgencias, es el fármaco de elección en el tratamiento de la anafilaxia y se recomienda aplicarla lo más rápido posible, antes que cualquier otro agente terapéutico. La adrenalina es el único medicamento capaz de revertir los efectos de la anafilaxia, además de disminuir tasas de hospitalización y de mortalidad.²⁰

El uso de epinefrina se recomienda aun en pacientes que no cumplen con todos los criterios de anafilaxia, pero que tienen una historia de riesgo importante, por ejemplo, un paciente con alergia a la avellana, con historia previa de anafilaxia casi fatal por su ingesta y que en el momento actual sólo presente habones y eritema generalizado posterior a comer avellana.

La epinefrina está clasificada por la Organización Mundial de la Salud como medicamento esencial para el tratamiento de la anafilaxia. Su efecto

α_1 -adrenérgico aumenta la resistencia vascular periférica, mejorando la hipotensión, aumentado el flujo coronario, reduciendo los habones, el edema de mucosas de vías respiratorias y el angioedema; mientras que su efecto β_1 -adrenérgico, agonista

Tabla 11: Fármacos para asistencia de anafilaxia.

- Epinefrina: 1:1,000 ampollitas 1 mg/1 mL
- Antihistamínicos H_1 :
- Difenhidramina, ampollitas 10 mg/mL, cápsulas 25 mg, jarabe 12.5 mg/5 mL
 - Clorfenamina, ampollitas 10 mg/mL, tabletas 4 mg
 - Clorpiramina, ampollitas 20 mg/2 mL, tabletas 25 mg
 - Otros vía oral: cetirizina, loratadina, fexofenadina, etcétera
- Esteroides parenterales:
- Hidrocortisona, frascos de 100 mg
 - Metilprednisolona, succinato, frasco de 500 mg
- La presentación de acetato se prefiere para uso intramuscular
- Otros: dexametasona, betametasona
- Broncodilatadores 2 adrenérgicos de acción corta y anticolinérgicos:
- Salbutamol, 100 μ g/dosis, dispositivo presurizado
 - Bromuro de ipratropio, 20 μ g/dosis, dispositivo presurizado

Fármacos especiales para medio intrahospitalario*.

Glucagón: síntomas refractarios en usuarios de β -bloqueadores

Frasco ampola de 1 mg

Vasopresores: uso en infusión intravenosa para hipotensión refractaria

- Epinefrina**: 1:1,000 ampolleta 1 mg/1 mL
- Vasopresina: frasco ampola de 20 UI
- Dopamina: ampolleta con clorhidrato de dopamina 200 mg/5 mL
- Norepinefrina: ampolleta con bitartrato de norepinefrina 4 mg/4 mL

Azul de metileno: uso exclusivo en choque refractario a catecolaminas

Frasco ampola al 1%, ampolleta con cloruro de metiltioninio 100 mg/10 mL

Atropina: uso en bradicardia prolongada o sintomática

Ampolleta con sulfato de atropina al 1% (1 mg/mL)

* Para descripción detallada ver sección de tratamiento.

** Epinefrina también es de uso extra hospitalario por vía intramuscular.

inotrópico y cronotrópico aumenta el ritmo y la contractilidad cardíaca (mejora la hipotensión) y su efecto β_2 -adrenérgico, favorece la broncodilatación y reduce la liberación de mediadores inflamatorios (histamina y leucotrienos).³

La evidencia para la utilización inmediata de la epinefrina en el tratamiento de la anafilaxia es más fuerte que la evidencia para el uso de antihistamínicos y glucocorticoides. Lo anterior se basa en diferentes estudios; en un modelo *in vitro* de células vasculares de músculo liso humano se comprobó que agregar epinefrina de forma temprana fue esencial para inhibir la liberación de PGE_2 inducida por el FAP.³⁵

Los niveles de epinefrina sérica son mayores después de su inyección en la cara lateral del muslo, en comparación con su aplicación muscular o subcutánea, en la región deltoidea.⁶⁹ Por lo tanto, la vía de elección para su administración es la intramuscular, se obtienen concentraciones plasmáticas más rápidas y más altas que por vía subcutánea, además de mayor margen de seguridad que la vía intravenosa. Se sugiere aplicarla en la cara anterolateral del músculo vasto externo (muslo) y colocar al paciente en decúbito supino o en posición de recuperación si presenta vómito, con las extremidades inferiores elevadas. Esta vía de administración tiene biodisponibilidad adecuada y logra concentraciones máximas en pocos minutos, con mejor perfil de seguridad.

Todo paciente que se presenta con síntomas agudos de anafilaxia debe recibir de forma inmediata epinefrina, incluso si los primeros síntomas no ponen en riesgo la vida, debido a que la anafilaxia puede progresar rápidamente de síntomas leves a graves que ponen en peligro la vida. No hay contraindicación absoluta para el uso de la epinefrina, ya que no son comunes las comorbilidades significativas, pero los beneficios siempre superan los riesgos en una situación de anafilaxia.

La dosis recomendada de adrenalina intramuscular es de 0.01 mg/kg de peso en concentración 1:1,000 (1 mg/1 mL); hasta una dosis máxima de 0.3 mg en niños y 0.5 mg en adultos, si es necesario se puede repetir con al menos cinco minutos de diferencia; del 12 al 36% de los casos requieren más de una dosis.²³ El intervalo de aplicación puede variar según el criterio del clínico. La mayoría de los pacientes responden a una o dos dosis de epinefrina,

siempre y cuando se apliquen al comienzo de los síntomas de forma intramuscular. Es ideal advertir al paciente que puede presentar ansiedad, mareo, palidez, temblor, palpitaciones y cefalea.

Se recomienda aplicar la epinefrina con agujas de 25 mm de largo para todas las edades, 16 mm en pacientes pretérmino o lactantes muy pequeños; algunos adultos pueden requerir la aguja de 38 mm para garantizar que la dosis quede intramuscularmente. Se recomienda la aplicación en ángulo de 90° con la piel bien estirada.²⁷ Se debe capacitar al paciente, a los familiares cercanos, cuidadores y maestros o compañeros de trabajo en la preparación de la epinefrina; en particular en aspectos como la apertura del ámpula, la cantidad a cargar y el cambio por una aguja de tamaño ideal para su aplicación. Se recomienda que estos aspectos sean evaluados en una clínica y todos los contactos cercanos sean citados una vez al año, para actualizar sus conocimientos y destrezas.

En la *Tabla 12* se mencionan las indicaciones para la prescripción de adrenalina.^{2,62} La falla en la aplicación precoz de la epinefrina está potencialmente asociada con fatalidad, encefalopatía hipóxico-isquémica y riesgo de anafilaxia bifásica.¹² La *Tabla 13* muestra indicaciones para considerar una segunda dosis de adrenalina.^{2,62}

En el tratamiento de un cuadro de anafilaxia que apenas inicia su instauración, la dosis intramuscular de epinefrina es altamente efectiva; en casos de anafilaxia más avanzada su efectividad disminuye. Por ejemplo, si el choque es inminente o está presente y se requieren más de dos dosis de epinefrina intramuscular, se recomienda iniciar una infusión lenta de epinefrina intravenosa; lo ideal es ajustar la dosis de acuerdo al monitoreo continuo no invasivo del ritmo cardíaco. Si el paro cardíaco es inminente o éste ya sucedió, está indicado el uso de epinefrina por vía intravenosa; sin embargo, en este tipo de escenarios graves de anafilaxia se recomienda el apoyo por urgenciólogos o intensivistas habituales al uso de adrenalina por esta vía.³

La vía intravenosa está indicada en pacientes graves, con hipotensión profunda que no responden a dosis repetidas de adrenalina intramuscular. Se recomienda su uso bajo monitorización continua y de preferencia en una unidad de cuidados intensivos, por el riesgo de efectos secundarios (hipertensión, isquemia miocárdica o arritmias).

Tabla 12: Indicaciones para la prescripción de adrenalina.^{2,62}

Indicación absoluta (nivel de evidencia IV y grado de recomendación C⁹⁸)

- Anafilaxia previa por alimentos, látex o inhalantes
- Anafilaxia previa inducida por ejercicio
- Anafilaxia idiopática previa
- Presencia de asma concurrente no controlada o persistente y alergia a los alimentos*
- Alergia a venenos con reacciones sistémicas previas en adultos (sin tratamiento con inmunoterapia a venenos) y niños con reacciones sistémicas con afectación diferente a la mucocutánea
- Enfermedad de los mastocitos o elevación de la triptasa sérica basal, asociada a cualquier reacción sistémica producida por picadura de himenópteros (aun con tratamiento de inmunoterapia)

Considerar la prescripción de adrenalina en las siguientes situaciones:

- Reacción previa leve o moderada a cacahuates o frutos secos*
- Adolescente o adulto joven con alergia a los alimentos*
- Alejado de asistencia médica y reacción alérgica previa leve a moderada con venenos, alimentos, látex o inhalantes**
- Reacción alérgica leve-moderada con trazas de alimento***

* Sin incluir al síndrome de polen alimento (síndrome de alergia oral).

** Nivel de evidencia V y grado de recomendación D.⁹⁸

Si no es posible obtener un acceso intravenoso, se puede administrar por vía intraósea a las mismas dosis; una dilución recomendada es la solución con dilución 1:1,000,000, la cual se prepara agregando 1 mg (1 mL) de epinefrina en concentración 1:1,000 a un litro de solución con dextrosa al 5% o en solución salina, con la finalidad de producir una concentración de 1 µg/1 mL, la cual se puede infundir a una velocidad de 1 µg/min y adaptarse de acuerdo a la respuesta hemodinámica del paciente, en adultos y adolescentes a un máximo de 10 µg/min. En los niños se recomienda comenzar con una dosis de 0.1 µg/kg/min.²³

La aparición de taquicardia, temblor o palidez con presión arterial normal o elevada son signos de toxicidad, en estos casos se recomienda reducir o suspender la infusión intravenosa. El cese de la

infusión debe ser lo más pronto posible para evitar esta toxicidad.⁶²

La epinefrina puede administrarse en bolos de 5 a 10 µg (0.2 µg/kg) en hipotensión y 0.01 a 0.5 mg en casos de paro cardíaco, dilución 1:10,000. Sin embargo, los bolos de adrenalina se han asociado a incremento de arritmias cardíacas, por lo que se deben evitar en lo posible. En pacientes con falla cardíaca en proceso o inminente que no responden a una infusión de adrenalina o cuando la infusión no está disponible de forma inmediata, puede ser necesario un bolo en administración lenta de 50 µg (0.5 mL de 1:10,000).²⁷ La vía endotraqueal, inhalada y sublingual sólo han tenido éxito de forma anecdótica.²³

La adrenalina nebulizada a dosis de 0.5 mL por kg (máximo 5 mL) de dilución 1:1,000, puede utilizarse en caso de que el paciente presente un importante estridor laríngeo, siempre combinada a la administración parenteral continua de adrenalina.⁴⁶

EFFECTOS ADVERSOS DE LA ADRENALINA

Los efectos farmacológicos transitorios después de una dosis recomendada de epinefrina por cualquier vía de administración, son palidez, temblor, ansiedad, palpitaciones, mareo y cefalea. Eventos adversos serios como arritmias ventriculares, crisis hipertensivas, isquemia miocárdica, edema pulmonar y hemorragia intracraneal pueden presentarse después de una sobredosis de epinefrina con el uso concomitante de otros fármacos o asociado a comorbilidades (cardiopatía isquémica, arteriopatía

Tabla 13: Indicaciones para considerar una segunda dosis.^{2,62}

- Presencia de asma no controlada o persistente y alergia a los alimentos (no incluye síndrome de alergia oral)
- Presencia de enfermedades de los mastocitos o triptasa sérica basal elevada
- Imposibilidad de acceso rápido a la asistencia de emergencias, para tratar un evento de anafilaxia debido a situación geográfica o barreras de idioma
- Necesidad previa de más de 1 dosis de adrenalina antes de llegar al hospital.
- Anafilaxia previa casi mortal

periférica, hipertensión arterial, hipertiroidismo, cirugía intracraneal reciente y aneurisma aórtico).⁶² Estos eventos adversos se han descrito más frecuentemente con la ruta intravenosa, asociada a errores reportados como infusión intravenosa rápida, administración de bolos, errores de dosificación (uso de diluciones 1:1,000 en lugar de 1:10,000 ó 1:100,000), lo que lleva a un aumento de casos fatales en la anafilaxia por sobredosis de epinefrina.^{23,126}

ADRENALINA Y FUNCIÓN CARDIOVASCULAR

Como se mencionó anteriormente, las manifestaciones cardíacas de la anafilaxia pueden imitar un síndrome coronario agudo⁷³ que se puede mostrar en ausencia de tratamiento con epinefrina en pacientes con enfermedad coronaria previa o en aquéllos con enfermedad coronaria subclínica, que se desenmascara con la anafilaxia. Sin embargo, un síndrome coronario agudo también podría ocurrir a cualquier edad, incluyendo niños, en quienes se ha confirmado por electrocardiograma y ecocardiograma tras su recuperación que no padecían anomalías cardiovasculares previas.

En personas sanas hay presencia de células cebadas en el miocardio (entre las fibras miocárdicas, alrededor de los vasos sanguíneos y en la capa íntima de las arterias coronarias). En pacientes con enfermedad arterial coronaria, el número y la densidad de células cebadas en el corazón está incrementado, ya que estas células también están presentes en las placas ateroscleróticas, donde contribuyen a la aterogénesis.⁷⁵

El uso de epinefrina no está contraindicado en el tratamiento de anafilaxia para pacientes de cualquier edad con enfermedades cardiovasculares conocidas o sospechadas, incluyendo los grupos de mayor edad con más riesgo de enfermedad coronaria. A través de su efecto adrenérgico β_1 , la epinefrina aumenta el flujo en las arterias coronarias debido al incremento en la contractilidad miocárdica y en la duración de la diástole con relación a la sístole. Por lo tanto, las preocupaciones por los potenciales efectos adversos cardíacos de la epinefrina deben ser menores en comparación con las preocupaciones de una anafilaxia no tratada.²³

En el inicio de un episodio anafiláctico es imposible predecir el ritmo del incremento o la

resolución de síntomas, los pacientes se pueden presentar con síntomas leves y engañosos como habones, tos o mareo, que incrementan rápidamente en gravedad y culminan en fatalidad en tan sólo minutos.¹ Independiente de los recursos disponibles, un mensaje importante al personal de salud, pacientes y cuidadores es reconocer pronto la anafilaxia y en cuanto sea reconocida, inyectar epinefrina para tratar de maximizar las probabilidades de sobrevivencia. En la *Tabla 14* se muestran causas para una falta de respuesta aparente a la epinefrina.²⁸

ADRENALINA EN SITUACIONES ESPECIALES

Se deberá tener especial atención en caso de tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (bloquean el metabolismo de la adrenalina), anti-depresivos tricíclicos (prolongan la vida media de la adrenalina), β -bloqueadores (respuesta parcial al uso de la adrenalina), aminofilina, salbutamol intravenoso u otros fármacos vasoconstrictores o arritmogénicos, embarazadas, intoxicación por cocaína y anfetaminas. En todos los casos anteriores se sugiere monitorizar al paciente y vigilar posibles signos de toxicidad, utilizando la dosis mínima eficaz.⁶²

PRESCRIPCIÓN DE ADRENALINA SIN AUTOINYECTOR

La adrenalina puede ser utilizada cargando la ampollita en una jeringa de insulina. Con la jeringa prellenada de manera manual se corre el riesgo de que la adrenalina se inactive de manera acelerada, cuya principal causa es el calor. Por lo que se recomienda reemplazarla regularmente en periodos cortos.¹²⁷⁻¹²⁹

El color «caramelo» de las ampollitas retrasa la degradación del medicamento provocada por la luz. El uso de ampollita/jeringa es barato.¹²⁸ Sin embargo, en condiciones controladas, el llenado de una jeringa con ampollita de adrenalina difiere mucho entre personas entrenadas y no entrenadas, como los padres (29 s \pm 0.09 vs 142 s \pm 13, respectivamente). Este punto es crucial porque el retardo en la aplicación de la adrenalina puede poner en riesgo la vida del paciente. De acuerdo al estudio de Simons y colaboradores¹²⁸ la mayoría

de los padres fueron incapaces de administrar rápidamente la adrenalina en ampollitas. Además, los accidentes relacionados con caídas de ampollitas, jeringas, punciones de dedos, etc., son frecuentes y constituyen un riesgo para los pacientes. Sin embargo, en personas muy entrenadas, sobre todo en salas de emergencias, áreas de terapia intensiva o quirófanos, este sistema tiene la ventaja de ser de bajo costo y de fácil administración.

Cada ampollita de adrenalina contiene una concentración de 1 mg/mL. La realización de diluciones retrasa la aplicación de la medicación y puede conducir a errores en la preparación, sobre todo cuando el procedimiento está en manos de los padres, quienes, en general, carecen del entrenamiento suficiente para esta práctica.¹³⁰ Las dosis sugeridas de adrenalina por las Guías Británicas del Consejo de Resucitación Nacional (BSACI) se muestran en la *Tabla 15*.¹³¹

PRESCRIPCIÓN DE ADRENALINA EN AUTOINYECTORES

Los autoinyectores son considerados el tratamiento apropiado para los pacientes en riesgo de anafilaxia idiopática o para alguien que continúa en riesgo de una reacción, tal sería el caso de los pacientes con desencadenantes como picaduras de insectos, alimentos, etc. Usualmente no se utilizan autoinyectores para pacientes que han sufrido anafilaxia por medicamentos, a menos que dicho fármaco sea difícil de evitar. Los alergólogos son los encargados de la prescripción de los planes de tratamiento y los individuos que requieran un autoinyector deberán recibir instrucciones y ser capacitados.²⁷

Los autoinyectores nos permiten una pronta administración de adrenalina. Los pacientes con mayor riesgo de anafilaxia que deben ser considerados para su uso son los siguientes:¹³¹

Tabla 14: Causas de falta de respuesta aparente a la epinefrina.²⁸

Factores relacionados con el médico	Factores relacionados al paciente	Factores relacionados a la epinefrina
Error en el diagnóstico* Síndrome del ventrículo vacío†	Progresión rápida de la anafilaxia Paciente que tome algún medicamento que interfiera con el efecto óptimo de la epinefrina: Bloqueador α -adrenérgico Bloqueador β -adrenérgico	No disponible‡ Inyectada muy tarde Dosis muy baja con base en miligramos por kilogramo Dosis muy baja debido a que la fecha de expiración ya se ha cumplido§ Inyectada con una técnica incorrecta, sin clavar la aguja a la profundidad adecuada o el uso de una aguja corta Ruta de administración no óptima Sitio de inyección no óptimo Reacción adversa al metabisulfito de sodio, conservador en la solución de epinefrina (raro)

* Por ejemplo: si la epinefrina se inyecta para un angioedema no alérgico o una enterocolitis inducida por proteínas de alimentos, en la que se espera que no tenga una buena respuesta.

† Ocurre cuando la epinefrina inyectada no puede circular en el cuerpo porque el paciente es puesto de forma súbita de pie y se vacía la vena cava y el ventrículo.

‡ En muchos países no hay autoinyectores disponibles. Incluye pacientes o cuidadores con necesidad de obtener la epinefrina de un ampolla.

§ La epinefrina tiene fecha de caducidad, los productos de degradación de epinefrina no son efectivos en pacientes con anafilaxia.

|| Aplicación de epinefrina por otras rutas, como la inyección subcutánea o por vía inhalada, no se recomienda para el tratamiento de anafilaxia debido a que son más difíciles de alcanzar altas concentraciones tisulares y plasmáticas.

Tabla 15: Dosis y volumen de adrenalina.*

Edad	Dosis y volumen usando 1 mg/mL adrenalina (1:1,000)
Adulto o niño** > 12 años	0.5 mg (= 0.5 mL)
Niños 6-12 años	0.3 mg (= 0.3 mL)
Niños < 6 años	0.15 mg (= 0.15 mL)

* Uso de jeringa, aguja y vial de adrenalina 1:1,000 de concentración.

** 0.3 mg si el niño es pequeño o prepúber.

- Pacientes que no pueden evitar fácilmente el alérgeno desencadenante.
- Pacientes alérgicos a un alérgeno de alto riesgo de anafilaxia, por ejemplo, nueces y que tienen otros factores de riesgo como asma, aun cuando su reacción previa haya sido leve.
- Pacientes que sean altamente sensibles, incluso a la presencia de trazas del alérgeno.
- Pacientes que tienen un riesgo continuo de anafilaxia (por ejemplo, asma por alimentos e inducida por ejercicio).
- Pacientes con anafilaxia idiopática.
- Presencia de cofactores significativos, como asma en relación con alergia alimentaria, con triptasa basal sérica elevada.

En el mercado mexicano no se cuenta en la actualidad con dispositivos de autoinyección de adrenalina. Su disponibilidad aún no es amplia; tiene la desventaja de presentar un periodo de caducidad corto y un costo muy elevado para ser financiado directamente por el paciente. Sin embargo, estos dispositivos permiten una aplicación simple y segura en pacientes por encima de los 10 kilos de peso. No requieren del llenado de ninguna jeringa y están listos para usarse. Las dosis están disponibles en 0.15 mg, 0.30 mg y 0.5 mg de adrenalina. La existencia de dosis intermedias son deseables para su correcta administración y la reducción de efectos adversos, pero éstas no existen y se deben extrapolar de acuerdo al peso del paciente.¹³⁰

Actualmente los dispositivos son más seguros, con agujas más largas para garantizar la aplicación intramuscular en personas con tejido celular

subcutáneo más abundante.¹³² De acuerdo a la evaluación de *Cochrane*¹³³ en cuanto a los autoinyectores, se encuentran problemas potenciales como la falla en llevar consigo el autoinyector todo el tiempo, falla en la forma de utilizarlo, falla en reconocer los síntomas de anafilaxia, la preferencia de tomar un antihistamínico, pánico a presentarse a emergencias y la falta de autoinyector en algunos países.

No existen adecuados ensayos clínicos para evaluar la efectividad entre los autoinyectores de diferentes marcas. Sólo existen comparados con placebo considerándolo no ético. Por lo tanto, cuando se encuentre disponible, se recomienda continuar el autoinyector como medicación de primera elección para el tratamiento de anafilaxia en la comunidad.¹³³ Existen varias marcas de autoinyectores (*Tabla 16*), aunque ninguna disponible en el mercado mexicano por el momento. En caso de contar con ellos, se recomienda que los pacientes o sus familiares lleven consigo dos autoinyectores.^{134,135}

Los autoinyectores contienen cantidades fijas precargadas de adrenalina, a dosis de 150, 300 y 500 µg. Las indicaciones de prescripción de los autoinyectores son las mismas que se mencionan en el *Tabla 12*.^{2,62,134} Las guías actuales recomiendan que un paciente de riesgo lleve consigo dos autoinyectores todo el tiempo (porque los episodios anafilácticos pueden ser bifásicos, siendo necesarias dos dosis de adrenalina).¹³⁵ Se ha descrito que hasta 36% de las reacciones precisan de la administración de una segunda dosis de adrenalina.¹³⁶⁻¹³⁸

Existe el riesgo de subtratar a los niños y adolescentes, dado que los autoinyectores disponibles pueden no ajustarse a su peso. La Organización Mundial de la Salud recomienda que esté disponible una dosis de adrenalina cada 10 a 20 minutos, dato a tener en cuenta en caso de que la vivienda o centro escolar se encuentre alejado del centro hospitalario.²⁴

Dadas las dosis estándar de los autoinyectores y la dosificación de la adrenalina según el peso del niño se han planteado preguntas respecto a las dosis adecuadas en cada caso. De acuerdo a las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría se aconseja la prescripción del autoinyector de 150 µg a los niños que pesen entre 10 y 25 kg y el de 300 µg para los que pesen más de 25

kg. La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) recomienda la prescripción de autoinyectores de 150 microgramos a niños con peso superior a 7.6 kg.

Se ha documentado que sólo el personal de enfermería entrenado en atención a urgencias sería capaz de administrar rápida y correctamente dosis de adrenalina inferiores a 0.1 mg a un lactante con peso inferior a 10 kg.¹³⁴ En la *Tabla 17* se especifican las dosis óptimas de acuerdo al peso y algunos comentarios.¹³⁰

Instrucciones de uso del autoinyector

El sitio adecuado para la administración es la zona del vasto externo de los cuádriceps, entre la línea media anterior y la línea lateral externa. Este sitio es el que se relaciona con la mejor absorción de la

adrenalina y es el de aplicación más cómoda para el paciente.¹³⁰

A cada paciente en particular se le debe instruir para la aplicación del autoinyector por decisión del paciente/padres/cuidador en la situación clínica adecuada. La aplicación de adrenalina con autoinyector o de cualquier otra manera debe ser indicada para que el paciente cuente consigo de manera permanente con la medicación, conozca cómo colocarla, sea administrada en la situación conveniente y que no se tengan dudas en su aplicación (*Figura 11*).¹³⁰

Utilización correcta del autoinyector en adolescentes y adultos:¹³⁵

1. Tome la unidad con la punta naranja apuntando hacia abajo.

Tabla 16: Dispositivos para autoadministración de adrenalina.*

Nombre comercial	Presentaciones (mg)	Sitios y videos de instrucciones
Adrenaclick®	0.15	https://adrenaclick.com/
	0.30	https://www.drugs.com/pro/adrenaclick.html
Altellus®	0.15	https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/67264/P_67264.html.pdf
	0.30	https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/67263/Prospecto_67263.html.pdf
		https://www.youtube.com/watch?v=1JndtEff-tw
Anapen®	0.15	https://www.anapen.ie/
	0.30	https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/75408/Prospecto_75408.html.pdf
	0.50	https://www.youtube.com/watch?v=nXt7TjVoJvc
Auvi-Q®	0.10	https://www.auvi-q.com/
	0.15	https://www.auvi-q.com/videos/
	0.30	https://www.youtube.com/watch?v=bZl5vXwZUOg
Emerade®	0.15	https://www.emerade.com/hcp/adrenaline-auto-injector
	0.30	https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/80149/Prospecto_80149.html
	0.50	https://www.youtube.com/watch?v=G7PUsftg9ls
Epinephrine injection USP®	0.15	https://epinephrineautoinject.com/
	0.30	https://www.youtube.com/watch?v=J0cSlufZpNI
EpiPen®	0.15	https://www.epipen.com/en https://es.wikihow.com/usar-un-EpiPen
	0.30	https://www.youtube.com/watch?v=lbWqijSuYAg
Jext®	0.15	https://adults.jext.co.uk/ https://teens.jext.co.uk/
	0.30	https://kids.jext.co.uk/ https://www.youtube.com/watch?v=MhFnwz3PEHo
Twinject®	0.15	https://www.drugs.com/pro/twinject-auto-injector.html
	0.30	https://www.youtube.com/watch?v=ljYWyg3Mz54

* No disponibles en el mercado mexicano.

Tabla 17: Dosis óptimas de acuerdo al peso, disponibilidad de autoinyector y comentarios.

Peso (kg)	Dosis óptima (mg) (0.01 mg/kg)	A.I. disponible	Comentarios
≤ 10	≤ 0.10	No	Al 0.15 ≥ 1.5 x dosis. Considere ampolla/jeringa en menos de 10 kg
15	0.15	Sí	Al provee dosis adecuada
20	0.20	No	Al 0.15 ofrece subdosis Al 0.30 ofrece sobredosis
25	0.25	No	Al 0.15 ofrece subdosis Al 0.30 ofrece sobredosis
≥ 30	0.30	Sí	Al provee dosis adecuada

Al = autoinyector.

- Forme un puño alrededor de la unidad.
- Con la otra mano quite la tapa azul de activación.
- Coloque la punta naranja cerca de la región anterolateral del muslo.
- Con un movimiento rápido empuje el autoinyector firmemente contra el muslo, de manera que la unidad quede a 90° (perpendicular) con respecto al muslo (Figura 12).

Utilización correcta del autoinyector en niños:²⁴

- Tome el autoinyector y siéntese con el niño en los brazos.
- Pase un brazo del niño por detrás.
- Retenga sus piernas entre las de usted.
- Sostenga la otra mano del niño, quite el tapón de seguridad. Sujete el autoinyector de manera que el dedo pulgar quede cerrado al resto y nunca lo apoye a los extremos.
- Coloque el otro extremo del autoinyector en la parte externa del muslo y manténgalo en ángulo recto. Inmovilice firmemente al niño. Presione el autoinyector con energía hasta notar el clic que confirma que ha empezado la inyección. Manténgalo presionado 10 segundos.
- Masajea 10 segundos en el lugar de la punción (Figura 13).

Existe una falta de reconocimiento en los síntomas de anafilaxia y en la decisión de la aplicación de la adrenalina en los pacientes. Los adolescentes son de alto riesgo,¹³⁹ quizá porque bajo presión y el consumo de alcohol se reduce su habilidad para evitar

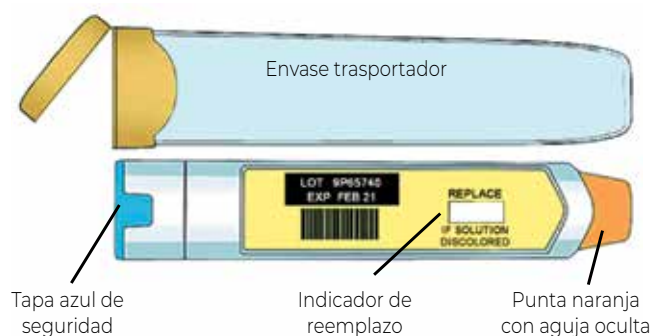


Figura 11: Estructura de un autoinyector.



Figura 12: Aplicación del autoinyector.

los alérgenos. Confirmando estos datos, Brown y colaboradores¹⁴⁰ indican que menos del 60% de los pacientes con choque anafiláctico reciben adrenalina como primera medida de tratamiento.

Se deben buscar los mecanismos para que el paciente cuente consigo de manera permanente con la medicación, entienda cómo colocarla, sea administrada en la situación conveniente y que no se tengan dudas en su aplicación. Recordando que en las reacciones anafilácticas graves, el uso temprano de la adrenalina podría disminuir los costos directos mediante la disminución de hospitalizaciones y tratamientos más complejos.¹³⁵

TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO

Aseguramiento de la vía aérea superior y oxigenoterapia

El aseguramiento de la vía aérea superior es un aspecto primordial, principalmente en los niños



Figura 13: Aplicación del autoinyector en niños.

que están en mayor riesgo de obstrucción de la misma.¹² Se recomienda administrar oxígeno a flujo alto (6-8 L/minuto) mediante mascarilla facial en todos los pacientes con distrés respiratorio y en aquéllos que reciban dosis repetidas de epinefrina;¹³ se considerará también para pacientes que padezcan asma, enfermedades respiratorias crónicas o enfermedad cardiovascular concomitante.¹⁴¹ El objetivo es mantener una saturación de oxígeno por encima de 94-96%.⁶²

En caso de involucro de la vía aérea superior, la intubación orotraqueal se debe considerar en etapas tempranas una vez detectada la afección de éstas. Ante la presencia de edema laríngeo, macroglosia y otras obstrucciones ya establecidas causadas por angioedema, se deberá asegurar la vía aérea por medio de intubación orotraqueal asistida por broncoscopia, o por una vía aérea extra anatómica quirúrgica como una cricotiroidotomía o una traqueostomía, efectuadas por personal capacitado. Una vez asegurada la vía aérea, la ventilación mecánica asistida iniciará con medidas de protección contra daño pulmonar inducido por ventilación mecánica y permitiendo suficiente tiempo espiratorio para evitar auto-PEEP en caso de broncoespasmo.

El auto-PEEP se tratará con nebulizaciones con broncodilatadores como el salbutamol y prolongando el tiempo inspiratorio en casos de ventilación controlada.¹⁴² El uso de ketamina y sevoflurano en broncoespasmo grave y persistente se ha utilizado con éxito en algunos casos. Se impedirá contribuir en lo posible a la hipotensión con la que cursa el paciente, evitando sedar o relajar hasta no alcanzar una adecuada y sostenida presión de perfusión sistémica.

Para efectuar el retiro de la cánula orotraqueal una vez recuperado el paciente, se recomienda efectuar dentro del protocolo de destete del ventilador la «prueba de fuga del balón de la cánula orotraqueal» que consiste en la cantidad de aire fugado alrededor de la cánula (mayor de 25% de volumen espirado o mayor de 110 mililitros), después de desinflar el balón de neumotaponamiento de la misma. Esta prueba se usa para tratar de identificar la persistencia de obstrucción de la vía aérea después de la decanulación. El uso de ultrasonografía para medir el diámetro de la vía aérea es una excelente herramienta que equivale a la

prueba de fuga, el valor establecido en adultos es igual o mayor de 1.1 centímetros.¹⁴³

Fluidoterapia e hipotensión refractaria

En caso de inestabilidad hemodinámica posterior a la primera inyección intramuscular de epinefrina se deben administrar fluidos intravenosos usando de preferencia cristaloides (solución salina al 0.9%), a dosis de 20 mL/kg para niños y adultos.^{12,24,62} Esta expansión de volumen se administrará rápidamente pasando los primeros 5 a 10 mL/kg en cinco minutos.⁵² Se debe prestar particular atención a pacientes con falla cardíaca cuando se indique solución salina isotónica.²

En casos de hipotensión refractaria, se podrá administrar solución salina isotónica en un bolo de 30 mL/kg de peso. Si permanece con hipotensión a pesar de haberse administrado dos dosis de adrenalina durante la reanimación inicial, se podrá iniciar una infusión de adrenalina, que se preparará diluyendo 1 mililitro de adrenalina con una concentración 1:1,000 en un litro de solución glucosada al 5% para finalizar con una concentración de 1 µg/mL, que se administrará a un ritmo de 5 a 10 µg/min hasta alcanzar una tensión arterial media igual o mayor de 65 mmHg.

Se prefiere solución salina isotónica en la mayoría de los casos debido a que otras soluciones pueden tener las siguientes desventajas:¹⁴⁴

1. La solución de Ringer lactato puede potencialmente contribuir a la alcalosis metabólica, aunque también la administración de grandes volúmenes de solución salina normal, pueden causar acidosis metabólica hiperclorémica, por lo que algunos clínicos cambian la solución salina normal a solución de Ringer lactato si se requieren suministrar altas cantidades de líquidos.
2. Las soluciones con dextrosa se extravasan rápidamente desde la circulación a los tejidos intersticiales.
3. Las soluciones coloides con dextrán o gelatina tienen potencial de liberar histamina y desencadenar anafilaxia por sí mismas (por ejemplo, dextrán sin pretratamiento con hapteno de bajo peso molecular). Además de que no confieren

ventaja de supervivencia en pacientes con choque distributivo y son más costosas.

En algunos casos con hipotensión refractaria, agregar otro vasopresor como la vasopresina a dosis de 0.04 UI/minuto produce sinergia y mejora la perfusión sistémica. Si el paciente cursa con bradicardia, se puede administrar dopamina. En aquellos casos de estado de choque refractario en pacientes bajo tratamiento con β-bloqueadores, la administración lenta de un bolo de glucagón endovenoso de 5 mg seguido de una infusión de 0.05 a 0.1 mg/kg/hora, produce un efecto inotrópico positivo, vasoconstricción y broncodilatación. La dosis pediátrica es de 20 a 30 µg/kg (máximo 1 mg) en bolo IV lento de 5 minutos.¹⁴⁴ En caso de paro cardiorrespiratorio se deberá efectuar el algoritmo estandarizado de reanimación cardiopulmonar.⁹⁰ Existe poco en el armamentario terapéutico adyuvante para tratar el estado de choque refractario e incluye azul de metileno, angiotensina II sintética humana, dosis altas de tiamina y ácido ascórbico.¹⁴⁵

Durante el episodio se recomienda la monitorización electrónica continua del estado cardiopulmonar, incluyendo mediciones frecuentes de la presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, así como de la saturación de oxígeno mediante oximetría del pulso. En mujeres embarazadas se deben tener precauciones adicionales como posicionar a la paciente sobre su lado izquierdo, suministrar oxígeno suplementario a flujo alto y mantener una presión arterial sistólica de al menos 90 mmHg; así como efectuar la monitorización fetal de forma continua.¹⁴⁴

β₂ agonistas de acción rápida

Los β₂ agonistas de acción corta inhalados pueden ser administrados para tratar el broncoespasmo en pacientes con anafilaxia.^{2,12} Su empleo en anafilaxia se extrapola o infiere debido a la utilidad que tienen en asma aguda. El salbutamol o albuterol se administran como un tratamiento adicional para disminuir sibilancias, tos y disnea que no mejoran con la epinefrina intramuscular.²⁴ Debido a su mínimo efecto vasoconstrictor α₁-adrenérgico, estos medicamentos no sustituyen a la epinefrina, por lo que no previenen o alivian el edema laríngeo y no mejoran la hipotensión o el estado de choque.²

La administración de antihistamínicos y glucocorticoides podrá llevarse a cabo en forma simultánea en las etapas finales de la reanimación.

TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS DE SEGUNDA ELECCIÓN

Antihistamínicos H₁

Los antihistamínicos H₁ sistémicos son frecuentemente usados, pero se cuestiona su utilidad en anafilaxia.² Los antihistamínicos son efectivos para mejorar los síntomas cutáneos y algunos síntomas nasales (estornudos y rinorrea).¹² La evidencia que soporta su uso es débil, ya que en una revisión sistemática *Cochrane* no se encontraron suficientes estudios controlados y aleatorizados.¹⁴⁶ Existen aspectos a considerar como su lento inicio de acción (30-40 minutos),^{144,147} además de potenciales efectos adversos en sistema nervioso central (somnolencia y deterioro de la función cognitiva, causados por antihistamínicos H₁ de primera generación). Otros efectos adversos en caso de sobredosis incluyen: confusión, coma y depresión respiratoria.² Su administración intravenosa rápida puede incrementar la hipotensión.¹⁴⁷

Es válido utilizar antihistamínicos como terapia de segunda elección; sin embargo, existe el riesgo de que profesionales médicos y pacientes por igual puedan retrasar la administración de epinefrina debido a un concepto erróneo de que los antihistamínicos pueden ayudar a tratar la anafilaxia, resultando en incremento de gravedad de los síntomas y muerte.^{3,148} Los antihistamínicos nunca serán un sustituto de la epinefrina en el tratamiento de la anafilaxia.²³

La ruta de administración del antihistamínico depende de la gravedad del episodio y del estado neurológico del paciente; si se administra un antihistamínico H₁ por vía oral, se recomienda de preferencia uno con bajo efecto de sedación (antihistamínico de segunda generación).^{24,144} Los antihistamínicos H₁ de segunda o tercera generación no están disponibles en formulaciones parenterales.

En el plan de tratamiento al egreso del paciente se podrán incluir antihistamínicos orales. Debido a que las reacciones subsecuentes (dependiendo de la etiología) pueden ser leves, por ejemplo, si se

expone a pocas cantidades del alérgeno, lo cual es común en los pacientes con alergia alimentaria, quienes tratan de llevar las indicaciones adecuadas, pero sufren de exposición inadvertida.¹⁴⁹

Los antihistamínicos no son la primera elección de tratamiento para reacciones moderadas a graves o de inicio rápido como ocurre en las picaduras de himenópteros, cuando la epinefrina debe ser el primer medicamento administrado.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides sistémicos tienen un inicio de acción después de varias horas (4-6 horas).²³ Dentro de su mecanismo de acción participan inhibiendo la transcripción de varios genes que codifican a proteínas proinflamatorias;¹⁵⁰ por lo que se usan comúnmente en anafilaxia para prevenir las reacciones tardías o bifásicas, aunque estos efectos no han sido bien demostrados.^{151,152}

En ausencia de evidencia concluyente, se recomienda no administrar glucocorticoides de manera rutinaria a pacientes que responden bien a la epinefrina y otras medidas.^{24,144} Por otro lado, no existe evidencia de que los glucocorticoides sean perjudiciales en pacientes con anafilaxia y estos medicamentos podrían ser benéficos en individuos con síntomas graves, que requieren hospitalización y para aquellos pacientes con asma o broncoespasmo persistente.^{142,144} Dosis altas de budesonida inhalada pueden ser eficaces para tratar el edema de la vía aérea, por lo que se aconseja en niños con estridor.¹¹⁴ La *Tabla 18* muestra un resumen de medicamentos de segunda elección para tratamiento de anafilaxia.

Antihistamínicos H₂

Estos medicamentos (ranitidina y cimetidina) se han descrito con anterioridad en el tratamiento de la anafilaxia. Existen pocos reportes de que administrados concurrentemente con antihistamínicos H₁ contribuyen a disminuir el eritema, la cefalea y otros síntomas.¹⁵³ No hay evidencia de estudios aleatorizados y controlados con placebo que soporten el uso de antihistamínicos H₂ en el manejo de la anafilaxia.¹⁵⁴ Al igual que con los antihistamínicos H₁, su administración intravenosa rápida puede incrementar la hipotensión.¹⁴⁷

La *Tabla 19* presenta dosis de algunos medicamentos de segunda elección para tratamiento de anafilaxia. La *Figura 14* describe un ejemplo de manejo en entorno de consultorio médico o dental.

ANAFILAXIA CON HIPOTENSIÓN REFRACTARIA

En los casos en que la administración de epinefrina intramuscular, la fluidoterapia y otras medidas, no logren una tensión arterial media ≥ 65 mmHg, es necesario el empleo de terapia vasopresora, con el objetivo de revertir la vasodilatación sistémica. Estos medicamentos se consideran de mayor riesgo, por lo que deben siempre administrarse en medio hospitalario e idealmente en una unidad de cuidados intensivos.^{42,157} (Grado de recomendación A-B⁹⁸).

No existen muchos datos adicionales en relación al uso de vasopresores distintos a la epinefrina

endovenosa en pacientes con anafilaxia refractaria. La epinefrina produce estimulación β -adrenérgica sustancial que puede obviar la necesidad de otros medicamentos inotrópicos cuando el gasto cardíaco es inadecuado.¹⁴⁵ La epinefrina fue ampliamente descrita en la sección de tratamiento de primera elección en anafilaxia.

Glucagón. Puede ser útil en el manejo de pacientes que no responden a la epinefrina, en especial en aquéllos que reciben tratamiento con β -bloqueadores, debido a que su mecanismo de acción cronotrópico e inotrópico no está mediado por los receptores β -adrenérgicos.¹⁵⁸ Su administración rápida puede producir vómitos, por lo que es importante proteger la vía aérea del paciente mediante la posición decúbito lateral, principalmente en aquellos individuos somnolientos u obnubilados. El glucagón debe permanecer refrigerado (2-8 °C) y protegido de la luz, además de que debe administrarse de inmediato al ser reconstituido.²⁴

Tabla 18: Medicamentos de segunda elección para tratamiento de anafilaxia.³

Medicamentos	Efectos farmacológicos	Utilidad clínica y comentarios
Antihistamínicos H ₁	Receptor H ₁ : efecto agonista inverso, la unión sobre el receptor celular produce efectos opuestos al de la histamina (Inicio de acción: 30-40 minutos) Grado de recomendación: C*	Disminuyen síntomas mucocutáneos, prurito, eritema, urticaria y síntomas nasales Comentarios: no evitan ni mejoran la obstrucción de la vía aérea. No evitan la hipotensión o el estado de choque Pueden incrementar la vasodilatación e hipotensión si se administran de forma intravenosa rápidamente Uso y dosificación en anafilaxia están extrapolados desde el tratamiento de urticaria
B ₂ agonistas de acción rápida	Receptor β_2 : incrementa broncodilatación Grado de recomendación: C*	Disminuyen tos, sibilancias y disnea Comentarios: no evitan la obstrucción de la vía aérea superior. Su utilidad en anafilaxia se extrapola o infiere por su uso en asma aguda
Glucocorticoides	Inhibición de la transcripción de genes que codifican a proteínas proinflamatorias Su inicio de acción es entre 4 y 6 horas Grado de recomendación: C*	Se usan para prevenir y mejorar las reacciones bifásicas o de fase tardía, aunque estos efectos no han sido bien demostrados Comentarios: poca utilidad en las horas iniciales de un evento anafiláctico

* Evidencia de estudios descriptivos no experimentales, estudios comparativos o extrapolados desde estudios controlados aleatorizados o cuasi experimentales.

Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. WAO J. 2011; 4:1 3-37.

Tabla 19: Dosis de medicamentos de segunda elección para tratamiento de anafilaxia.

Medicamento	Dosis	Observaciones
Clorfenamina ²⁷	> 12 años y adultos: 10 mg > 6-12 años: 5 mg > 1-6 años: 2.5 mg < 1 año: 250 µg/kg	IM o en infusión IV lenta
Difenhidramina ¹⁵⁵	Niños: 1.25 mg/kg/dosis (máx. 50 mg) Adultos: 25-50 mg	IM, IV, oral: cada seis a ocho horas
Hidrocortisona ²⁷	> 12 años y adultos: 200 mg > 6-12 años: 100 mg > 6 meses-6 años: 50 mg < 6 meses: 25 mg	Administración lenta en infusión IV o intramuscular para evitar hipotensión
Metilprednisolona ^{12,23,114}	1-2 mg/kg (máx. 125 mg)	IV o IM
Prednisona o prednisolona ²³	1-2 mg/kg/día (máx. 50 mg)	Vía oral
Ranitidina ^{24,144}	Adultos: 50 mg Niños: 1 mg/kg (máx. 50 mg)	Afore a 20 mL de dextrosa al 5% y administre IV lentamente en 10 min
Salbutamol ¹⁵⁶	Aerosol: 200 µg (2 inhalaciones)* Nebulización: 0.03 mL/kg/dosis (máx. 1 mL) diluido en 3 mL de solución salina 0.9% nebulizado a 5-7 L/min	Aerosol: la dosis recomendada en adultos y niños mayores de 5 años: 2 inhalaciones cada 15 o 20 minutos hasta 1 hora Nebulización: solución 5 mg/mL

VO = vía oral; IV = intravenosa; IM = intramuscular.

*Con cámara espaciadora.

Vasopresina. Las reservas de vasopresina en el hipotálamo y la neurohipófisis pueden reducirse durante un estado de choque, llevando a deficiencia absoluta o relativa de la misma y por consiguiente a vasodilatación patológica; la administración de vasopresina a dosis fisiológicas (0.04 UI/min) puede incrementar la tensión arterial media.¹⁴⁵

Fenilefrina. Este fármaco estimula los receptores adrenérgicos α_1 , lo cual lleva a vasoconstricción periférica con elevación de la presión arterial; de una forma más débil, pero más prolongada que la adrenalina. Disminuye el flujo sanguíneo a los riñones y a la piel, este efecto se puede acompañar de bradicardia refleja.¹⁵⁹ Debido a su efecto vasopresor más débil puede no ser efectiva en el choque refractario o grave.^{145,160} Tiene mayor utilidad en la prevención y tratamiento de la hipotensión en anestesia.¹⁵⁹

Dopamina. Esta catecolamina tiene un perfil de acción favorable para el tratamiento de reacciones cardiovasculares que afectan al adrenoreceptor α y β ; además de tener una vida media corta.¹⁶¹ A dosis bajas (0.5 a 4 µg/kg/min) actúa sobre los

receptores dopaminérgicos de los lechos vasculares renales, mesentéricos y coronarios, produciendo vasodilatación. A dosis media (de 5 a 10 µg/kg/min) ejerce efecto inotrópico positivo en el miocardio debido a la acción directa sobre los receptores β_1 y a una acción indirecta mediante la liberación de norepinefrina de sus puntos de almacenamiento; este aumento de la contractilidad miocárdica y con ello del volumen de eyección favorece el aumento de la presión sistólica, gasto cardíaco y presión sanguínea. A dosis altas (>15 µg/kg/min) estimula los receptores α adrenérgicos con importante aumento de las resistencias vasculares periféricas.¹⁶² Ya que es un agonista parcial del adrenoreceptor β_2 tiene un efecto de broncodilatación menor que la adrenalina. La dopamina se utiliza sobre todo en pacientes que reciben tratamiento con antagonistas β -adrenérgicos.¹⁶¹

Norepinefrina. Es un potente agonista de los receptores adrenérgicos α y β_1 , estimula al adrenoreceptor β_2 de forma menos extensa que la adrenalina, por lo que su efecto broncodilatador es

menor. Se asocia a un incremento en las resistencias periféricas y por lo tanto, en la tensión arterial sistólica. La norepinefrina se usa especialmente cuando el efecto de sustitución de volumen y el uso

de adrenalina/dopamina son insuficientes. Debido a su marcado efecto vasoconstrictor, sólo debe ser administrada en infusión intravenosa bajo estricta monitorización de la presión sanguínea y el pulso.¹⁶¹

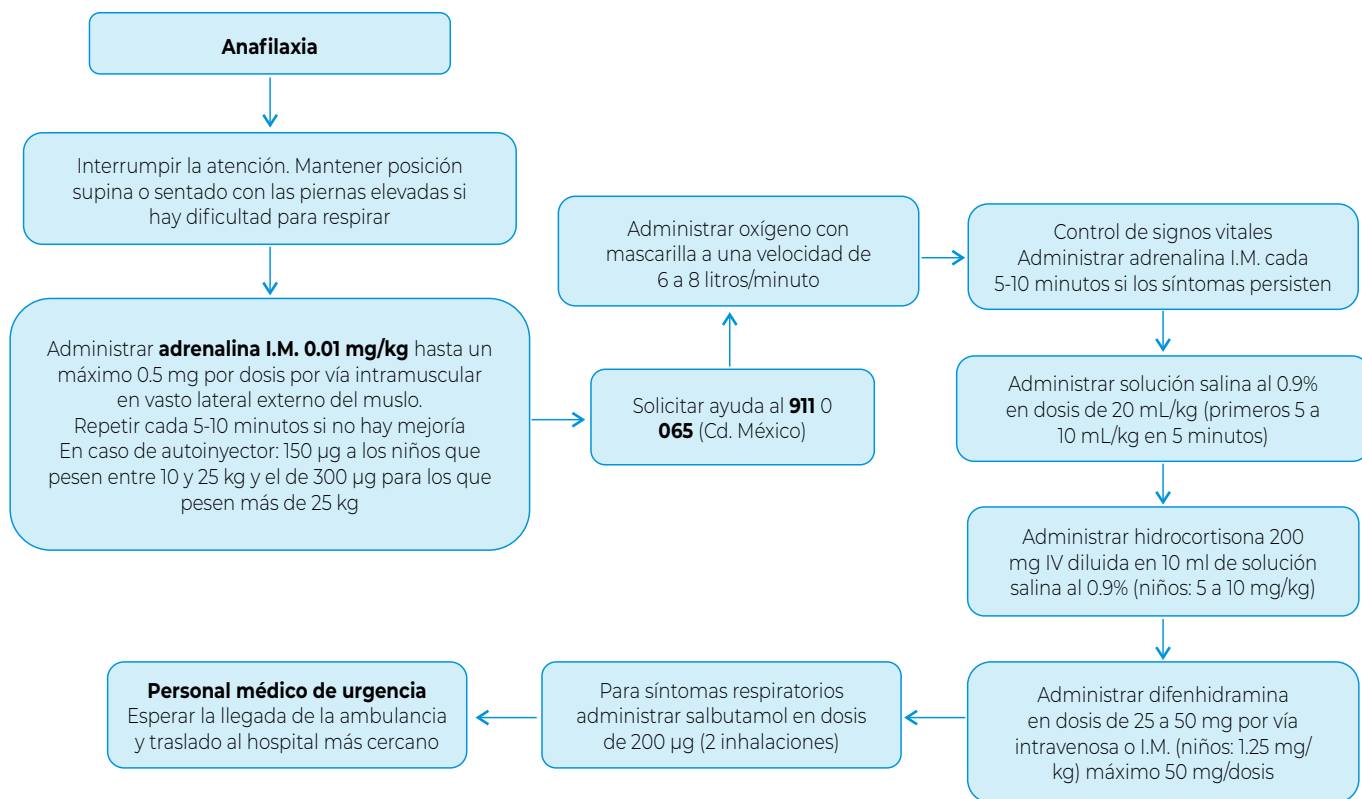


Figura 14: Ejemplo de tratamiento en entorno de consultorio médico o dental.

Tabla 20: Vasopresores e inotrópicos en hipotensión refractaria.

Fármaco	Acción	Dosis
Epinefrina	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	0.01-0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Glucagón	Efecto β : inotrópico y cronotrópico positivo Metabólico: catabolismo del glucógeno hepático, \uparrow glucosa	Niños: 20-30 $\mu\text{g}/\text{kg}$. No exceda 1 mg. Infusión 5-15 $\mu\text{g}/\text{min}$ Adultos: inicialmente 3.5-5 mg en bolo IV lento. Infusión IV de 0.05 a 0.1 mg/kg/hora para mantener efectos inotrópicos y cronotrópicos
Vasopresina	α_1, V_1 (vascular), V_2 (renal), V_3 (hipofisario), purinérgicos P_2 (endotelio)	0.04 UI/min
Dopamina	Dopa1, β_1, α_1	0.5-25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Norepinefrina	$\alpha_1 > \beta_1$	0.01-0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Fenilefrina	α_1	0.1-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

Tabla 21: Conversión de dosis vasopresoras a equivalentes de norepinefrina.¹⁴⁵

Medicamento vasopresor	Dosis	Dosis equivalentes de norepinefrina (µg/kg/min)
Epinefrina	0.1 µg/kg/min	0.1
Dopamina	15 µg/kg/min	0.1
Norepinefrina	0.1 µg/kg/min	0.1
Fenilefrina	1 µg/kg/min	0.1
Vasopresina	0.04 U/min	0.1

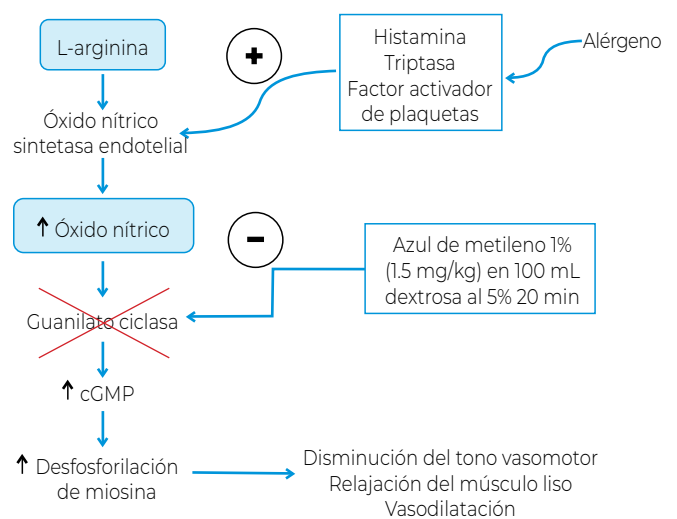
Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK, Chawla LS, Busse LW, Kashani KB. Management of refractory vasodilatory shock. *Chest*. 2018; 154 (2): 416-426.

La norepinefrina ha sido comparada contra epinefrina y dopamina, mostrando resultados clínicos similares, pero con menos arritmias.^{163,164} La dosis máxima efectiva de norepinefrina permanece incierta; sin embargo, la sensibilidad vasopresora parece declinar a dosis > 0.5 µg/kg/min.¹⁴⁵ La *Tabla 20* muestra fármacos vasopresores e inotrópicos de utilidad en hipotensión refractaria.^{62,145,158,160,165-168}

ANAFILAXIA CON CHOQUE VASOPLÉJICO O REFRACTARIO A CATECOLAMINAS

Actualmente no existe un consenso universal sobre la definición de choque refractario a catecolaminas. Sin embargo, una definición razonable podría ser una respuesta inadecuada a dosis altas de terapia vasopresora (definidas como ≥ 0.5 µg/kg/min de dosis equivalentes de norepinefrina) (*Tabla 21*).^{145,169}

Una vasodilatación patológica descontrolada (vasoplejía) y una sensibilidad reducida a catecolaminas pueden llevar a un estado de hipoperfusión, caracterizado por disminución del tono vasomotor y disminución de las resistencias vasculares sistémicas, generando una mala distribución del flujo sanguíneo.¹⁴⁵ Este fenómeno se ha estudiado en diferentes condiciones, principalmente en choque distributivo por vasodilatación (sepsis y anafilaxia).¹⁷⁰ Un importante mecanismo involucra una alteración de la vasoconstricción, caracterizada por exceso en la producción de óxido nítrico y regulación a la alta del 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) con desfosforilación de



Manji F, Wierstra B, Posadas J. Severe undifferentiated vasoplejic shock refractory to vasoactive agents treated with methylene blue. *Case Rep Crit Care*. 2017; 2017: 8747326.

Figura 15: Ruta bioquímica del choque por vasodilatación (vía del óxido nítrico-cGMP) y sitio de acción del azul de metileno.¹⁷²

miosina y por ende, vasodilatación.^{171,172} Una de las terapias para choque refractario por vasodilatación es el azul de metileno, el cual es un inhibidor de la guanilato ciclasa que evita la producción de cGMP y por lo tanto, inhibe la desfosforilación de miosina, disminuyendo la vasodilatación.¹⁷³⁻¹⁷⁷ Se ha utilizado en choque refractario a catecolaminas a dosis de 1.5 mg/kg en 100 mililitros de dextrosa al 5% en infusión para 20 min (*Figura 15*).¹⁴⁵ Se deberá tener precaución, ya que el azul de metileno puede incrementar las resistencias vasculares pulmonares y empeorar la oxigenación en algunos pacientes.^{171,145} La *Figura 16* muestra un algoritmo de actuación en anafilaxia.

ALTA DE URGENCIAS Y SEGUIMIENTO

Duración del monitoreo en medio hospitalario

Todo paciente que presentó una reacción anafiláctica, deberá ser monitorizado y permanecerá bajo observación al menos de seis a ocho horas posterior a la resolución de la reacción⁶² en un área clínica que cuente con recursos para el manejo de situaciones que pongan en riesgo la vida del paciente.²⁷

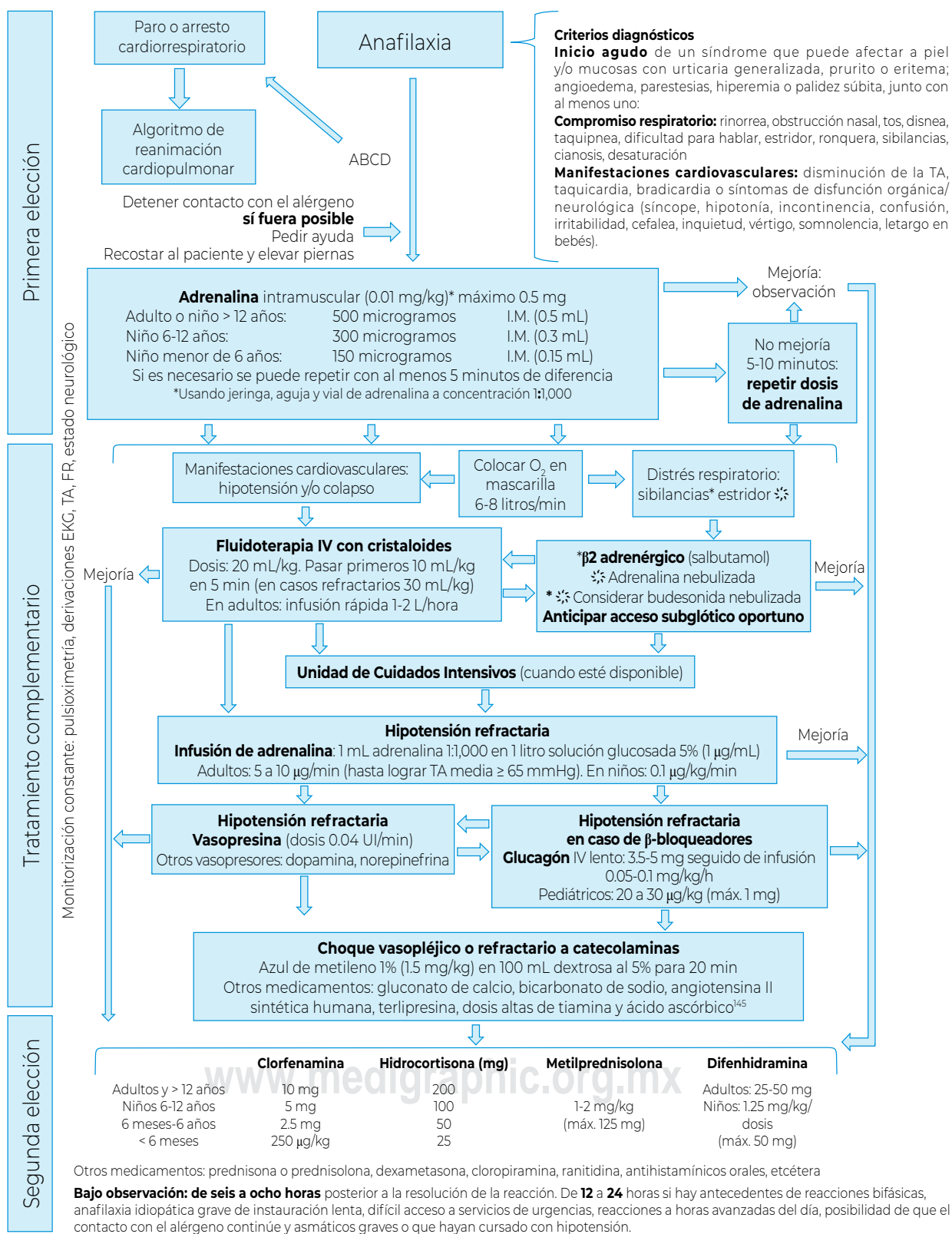


Figura 16: Algoritmo de actuación en anafilaxia.

Tabla 22: Informe de alta.⁶²

- Hora en que ocurrió la reacción
- Síntomas y signos detallados en secuencia
- Signos vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación O₂, etcétera)
- Exploración física detallada (cutánea, respiratoria, cardiovascular y neurológica)
- Todas las causas posibles más frecuentes (ingesta previa de alimentos, medicamentos, contacto con látex o posibles picaduras de insectos himenópteros)
- Lugar donde ocurrió la reacción anafiláctica (domicilio, escuela, trabajo, calle, etcétera)
- Posibles cofactores (ejercicio, alcohol, AINEs, etcétera)
- Tratamiento utilizado y respuesta al mismo
- Determinación de triptasa sérica (hora de toma de la muestra)
- Duración del episodio y tiempo de observación
- Gravedad: evaluar según la afectación del estado general, la duración de los síntomas y la necesidad de tratamiento
- Situación al alta

Aquellos pacientes con buena respuesta al tratamiento inicial deberán ser advertidos de la posibilidad de recurrencia de los síntomas, por lo que bajo ciertas situaciones deberá permanecer en observación de 12 a 24 horas.² Este punto particularmente será aplicable en las siguientes circunstancias:

- Antecedentes de reacciones bifásicas.
- Anafilaxia idiopática grave de instauración lenta.
- Pacientes que se encuentren en zonas de difícil acceso a servicios de urgencias.
- Reacciones que ocurren a horas avanzadas del día o cuando no pueda garantizarse un adecuado control en caso de deterioro de la situación clínica.
- Reacciones con la posibilidad de que el contacto con el alérgeno continúe.
- Reacciones en individuos con un componente asmático grave.
- Pacientes que hayan cursado con hipotensión.

Criterios y recomendaciones al alta hospitalaria

Una vez que el paciente se encuentre clínicamente estable, fuera de peligro, cumpliendo con el tiempo indicado de observación, podrá darse de alta

de la unidad, no sin antes asegurarnos de que se entregue el informe del alta, con el cual, en caso de presentar de nuevo algún evento de anafilaxia, el personal médico que atienda al paciente podrá conocer tanto el historial de reacciones anteriores como el manejo que se le brindó. Se recomienda que en el informe del alta se documenten los aspectos referidos en la *Tabla 22*.

En el momento en que se decida egresar al paciente, es necesario que se realicen por escrito las recomendaciones al alta tras una reacción anafiláctica^{62,115} (*Tabla 23*) con la finalidad de que el paciente, en caso de un nuevo evento, actúe de manera inmediata. Además, se le deberá brindar un resumen del plan a largo plazo, con el cual podrá apoyarse y servirá de guía en caso de que se necesite (*Tabla 24*).

Historia detallada de la reacción y confirmación de los desencadenantes

Una historia clínica completa y detallada y el informe de alta constituyen una herramienta fundamental para el médico tratante del paciente, obteniendo la información de lo acontecido, así como durante su estancia hospitalaria. Por tal motivo es necesario realizar un buen interrogatorio y cumplir con los requisitos mínimos indispensables para el correcto llenado del expediente clínico del paciente.

Tabla 23: Recomendaciones al alta tras episodio de anafilaxia.^{62,115}

1. Informar sobre cómo reconocer la anafilaxia
2. Acudir de nuevo a urgencias en caso de reiniciar los síntomas
3. No suspender el tratamiento indicado en su hospital
4. Dar normas de evitación del agente desencadenante o sospechoso por escrito
5. Plan de acción por escrito sobre cómo actuar en caso de anafilaxia
6. Dispositivo autoinyector de adrenalina (si está indicado)
7. Adiestrar en el manejo de la adrenalina autoinyectable a niños, familiares y cuidadores
8. Acudir con especialista en alergia para su estudio y seguimiento
9. Llevar siempre identificación de riesgo de anafilaxia y desencadenantes posibles

Tabla 24: Resumen del plan a largo plazo en la comunidad para pacientes con riesgo de anafilaxia.⁶²

1. Establecer un plan de acción individualizado, escrito en un lenguaje sencillo, no médico, que incluya:
 - Los datos de identificación personal: nombre y dirección; los datos de contacto de los padres, tutor o familiar más próximo, alergólogo, médico de familia o pediatra, el servicio local de emergencias y de preferencia una fotografía.
 - Identificación clara de la fuente de los alérgenos que debe evitar y recomendaciones sobre su evitación.
 - Identificación de otros factores desencadenantes o cofactores como el ejercicio y recomendaciones sobre medidas de evitación.
 - Plan de acción de emergencia en caso de anafilaxia.
2. Los familiares, cuidadores, el personal de la escuela y el médico de la familia deben conservar una copia del plan del paciente.
3. Prescribir el 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.
4. Sugerir inmunoterapia con veneno de himenópteros o desensibilización en las alergias a medicamentos si estuviera indicada.
5. Formación de pacientes, familiares y cuidadores en los aspectos de:
 - Instruir sobre las medidas de evitación de alérgenos apropiadas, incluida la consulta con una nutrióloga si es necesario.
 - Capacitar sobre el reconocimiento inmediato de los síntomas de la anafilaxia.
 - Informar sobre cuándo y cómo utilizar un autoinyector de adrenalina cuando esté indicado.
 - Reforzar con la revisión a intervalos regulares anuales.
6. Ofrecer apoyo psicológico si se requiere.
7. Implementar un plan para el paciente en la comunidad (por ejemplo, guardería, escuela, trabajo).

Es de gran importancia la confirmación de los detonantes de la anafilaxia, con la finalidad de evitar eventos de anafilaxia en un futuro. Desafortunadamente, cerca de un 40% de los pacientes que acuden al servicio de urgencias son dados de alta sin tener un diagnóstico etiológico.¹⁷⁸

Notificación de la reacción

Las reacciones adversas causadas por medicamentos (incluyendo agentes de diagnóstico y tratamiento, además de eventos atribuibles a vacunación o inmunización) que incluyan una reacción anafiláctica podrán ser reportadas a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), donde existen diversos medios para notificar una sospecha de reacción a medicamentos. A través de una plataforma llamada NotiReporta o a través del correo electrónico: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx del Centro Integral de Servicios (CIS) de la COFEPRIS. Teléfono: 01-800-033-5050. Para mayor información: <https://>

www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/como-notificar-una-sospecha-de-reaccion-adversa.

Prevención de recurrencias y enfermedades concomitantes

Se recomienda dar seguimiento con médico especialista preferentemente en alergia para lograr determinar el agente causante de la reacción anafiláctica e iniciar tratamiento médico o mediante inmunoterapia.^{20,62}

Las estrategias de prevención para evitar la recurrencia incluyen: evitar el alérgeno responsable así como el inicio de inmunoterapia en aquellos pacientes que lo requieran. En los pacientes en quienes los alimentos sean los factores detonantes de la reacción, deberán obtener una información completa, así como apoyo por nutriólogo, relacionado con la identificación y eliminación de dicho alérgeno de su plan diario de alimentación. Cabe destacar el manejo que se deberá llevar de las enfermedades concomitantes (asma, rinitis, etc.),

las cuales son factores agregados que modifican la respuesta.

EDUCACIÓN DEL PACIENTE

Podríamos considerar la educación del paciente como la estrategia preventiva más importante.¹⁷⁹ Los médicos son los encargados de educar a los pacientes sobre los riesgos de una anafilaxia futura, así como de los beneficios de poder evitarla.

Los pacientes deberán estar equipados con una identificación que notifique su susceptibilidad a experimentar nuevos episodios, indicando el agente causal. Ésta podría ser una placa o brazalete con una indicación sobre su alergia. Actualmente existen dispositivos de identificación mediante códigos QR que pueden mostrar al ser escaneados por un Smartphone datos personales con foto incluida, datos de contacto en caso de emergencia, datos de alergias alimentarias y tratamientos.²⁴

Incluso en muchos casos deberán llevar consigo adrenalina autoinyectable, conociendo cuándo y cómo usarla. Un plan alternativo estándar está disponible en el grupo pediátrico de la Sociedad Británica de Alergia e Inmunología Clínica (BSACI), quienes sugieren dos autoinyectores disponibles. (<https://www.bsaci.org/about/download-paediatric-allergy-action-plans>).¹³¹

La educación en la escuela es un punto de gran importancia y merece una mención aparte, ya que el poder identificar y dar manejo en esas áreas evitará una complicación mayor. El médico deberá proporcionar a la familia la información necesaria para que informen a la escuela.¹⁴⁹ Los padres de familia deberán:²⁴

1. Explicar la alergia del niño, así como los alimentos que debe evitar y las precauciones a tomar.
2. Explicar los signos y síntomas de una reacción alérgica.
3. Explicar el uso del autoinyector de adrenalina.
4. Dar toda la información por escrito al colegio.
5. Dar el plan de actuación individualizado por escrito.

Y a la misma escuela se le deberá advertir de los posibles alérgenos que pueden estar presentes en actividades escolares como:²⁴

- Manualidades o talleres de cocina realizadas con cáscaras, envases, etc.
- Fiestas y celebraciones que se encuentran ligadas a comida (pasteles, frutos secos, etc.).
- Uso de alimentos para aprendizaje, manipulación de alimentos para conocer texturas.
- Material de higiene en escuelas infantiles: pañales, toallitas, cremas, guantes, etc.
- Comedor escolar: es un riesgo por la incorrecta manipulación de los alimentos. Se deberán establecer dietas aptas para el niño alérgico.

Los pacientes que hayan tenido reacciones anafilácticas a los alimentos deben ser instruidos sobre alérgenos ocultos, reacciones cruzadas a varios alérgenos y, sobre todo, cómo leer etiquetas de los ingredientes de alimentos para identificar comidas que deben evitar. Los pacientes con anafilaxia por medicamentos deben ser informados sobre todos los medicamentos con reacción cruzada que deben evitar y deberán leer la composición de los medicamentos, evitar la automedicación y si existen dudas, preguntárselo a su médico tratante. Los pacientes que han cursado reacción anafiláctica por picadura de insectos serán aconsejados sobre las medidas para reducir el riesgo de picaduras.

En caso de cirugía, examen obstétrico, ginecológico o dental en los pacientes con alergia al látex, tanto el quirófano como el instrumental deberán estar libres de látex y desde luego, el paciente será el primero ese día. En la anafilaxia inducida por ejercicio, si hay una relación con la ingesta de alimento, se debe evitar el ejercicio entre cuatro y seis horas después del alimento.¹⁷⁹ Deben estar acompañados cuando hagan ejercicio y los compañeros deben saber administrar la adrenalina. En la página electrónica de la Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED), se encuentra publicado el Plan de Acción para la anafilaxia en el consultorio dental, el Plan de Acción para la anafilaxia en el consultorio médico, así como diversas infografías basadas en recomendaciones para la seguridad del paciente. <http://www.conamed.gob.mx/gobmx/Infografias/infografias.php>

SEGUIMIENTO EN CONSULTORIO DE ALERGIA

Tradicionalmente, los médicos estamos entrenados en diagnosticar y tratar una anafilaxia como

una emergencia aguda dentro de un contexto hospitalario; sin embargo, debemos reconocer nuestra gran responsabilidad al momento del egreso del paciente. Además de los aspectos ya mencionados de evaluación del riesgo (posibilidad de reacción bifásica),¹⁸⁰ el desarrollo de estrategias preventivas y la educación;¹⁸¹ las guías para el manejo de la anafilaxia instituidas por la Organización Mundial de Alergia (WAO)¹⁸² en 2012 sugieren informar al paciente sobre los siguientes aspectos:

- 1) El uso adecuado y disponibilidad de los medicamentos:
 - Epinefrina con un autoinyector o;
 - Epinefrina desde un ampolla/jeringa prellenada (opción no preferida).
- 2) Documentación de los riesgos y medidas preventivas:
 - Plan de acción de emergencia en anafilaxia (personal y por escrito).
 - Identificación médica (ejemplo: brazalete, tarjeta).
 - Registro médico electrónico o etiqueta.
 - Énfasis en el seguimiento e investigación, de preferencia por un especialista en Alergia e Inmunología.
- 3) Valorar la sensibilización a los alérgenos:
 - Antes del egreso, considerar medir los niveles de IgE específica en suero para evaluar la sensibilización a los alérgenos relevantes de acuerdo con el episodio de anafilaxia.
 - Al menos de tres a cuatro semanas posterior al episodio, confirmar la sensibilización utilizando pruebas cutáneas; si éstas son negativas en un paciente con alta sospecha de anafilaxia hay que considerar repetir las semanas o meses después.
 - Supervisar médicamente las pruebas de reto, provocación a los alimentos o medicamentos que pudieran requerirse, con la finalidad de valorar el riesgo de eventos futuros.
- 4) Reducción del riesgo a largo plazo: evitación o inmunomodulación.
 - Anafilaxia desencadenada por alimentos: evitación estricta del alimento pertinente.
 - Anafilaxia desencadenada por picadura de insecto: evitación del insecto en particular, inmunoterapia subcutánea al veneno

(protección superior al 90% en adultos y 98% en niños en futuras picaduras).

- Anafilaxia desencadenada por medicamentos: evitación de medicamentos relevantes y uso de sustitutos seguros; si se indica, desensibilización de acuerdo con los protocolos establecidos.
 - Anafilaxia de causa desconocida o idiopática: para episodios frecuentes considerar profilaxis con glucocorticoides, antihistamínicos anti H1 no sedantes por dos a tres meses; considerar la medición de niveles de triptasa para identificar mastocitosis o enfermedades clonales de mastocitos.
- 5) Manejo óptimo del asma y enfermedades concomitantes.

El especialista en alergia e inmunología desempeña un papel único en preparar al paciente para su propio tratamiento en la comunidad, confirmar los disparadores de un episodio de anafilaxia, vigilar la educación, la evitación del alérgeno y la inmunomodulación.

Siempre hay que considerar que muchos niños y adolescentes quienes experimentan anafilaxia en la comunidad, incluyendo algunos con sensación de disfagia, disnea, sibilancias y pérdida de la consciencia fallan en aplicarse adecuadamente epinefrina, ya que por lo regular piensan que es innecesario.¹⁸³

La educación en anafilaxia es crucial para los pacientes y para los responsables de los niños en riesgo, en este contexto es indispensable la educación para el personal escolar acerca del reconocimiento de la anafilaxia y la pronta inyección de epinefrina, que ya ha sido informada como la clave en el cuidado de estos pacientes.¹⁸⁴

CALIDAD DE VIDA EN EL PACIENTE CON ANAFILAXIA

El efecto de la anafilaxia en la calidad de vida del paciente que ha experimentado uno o más eventos, es un aspecto crucial en su calidad de vida, ya que afecta no sólo al paciente, sino además a su familia, escuela, trabajo, así como sus viajes e interacciones sociales.¹⁸⁵ Es frecuente que los pacientes experimenten sentimientos de ansiedad y a largo plazo miedos constantes que podrán restringir sus interacciones sociales, incluso en la etapa adulta.

Puede existir falta de confianza en el personal de salud y el sentimiento de estar desatendidos. Los adolescentes presentan conducta de alto riesgo.¹⁸⁶ La evitación estricta de la exposición a los alérgenos a los que los niños están sensibilizados mantiene un nivel de estrés muy elevado de meses a años, entre los cuidadores.¹⁸⁷

INMUNOMODULACIÓN Y DESENSIBILIZACIÓN

Evitar la exposición a los alérgenos puede prevenir recurrencias. En un estudio prospectivo, longitudinal y observacional, se entregaron instrucciones escritas de advertencia a familias de 512 lactantes con alergia a leche o huevo de tres a 15 meses de edad. Se dio seguimiento durante 48 meses, periodo en el que se reportaron reacciones en 53% de los pacientes, las cuales no sólo se asociaron a falla en la lectura de las etiquetas o contaminación cruzada, sino también a la exposición directa por familiares distintos a sus padres.¹⁸⁸

La desensibilización natural ocurre en muchos lactantes y niños con algunos alimentos como leche y huevo, los cuales se identifican por historia de tolerancia a pequeñas cantidades ingeridas accidentalmente; sin embargo, algunos pacientes pueden presentar reactividad progresiva y deberán continuar con la restricción.¹⁸⁹

La inducción de inmunotolerancia a los alimentos se encuentra en progreso y se está utilizando con resultados prometedores, incrementándose el umbral de reactividad a diversos alimentos en los niños con alergia mediada por IgE mientras reciben la inmunoterapia; sin embargo, al discontinuar se ha observado un moderado incremento en el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Se requieren más datos al respecto.¹⁹⁰

Los lactantes con historia de anafilaxia posterior a la vacunación de enfermedades infecciosas prevenibles deben ser evaluados por el alergólogo para la realización de prueba cutánea a la vacuna y a los excipientes que contengan ovoalbúmina, gelatina y neomicina. Los niños con alergia al huevo sin antecedente de anafilaxia deben recibir vacuna de influenza vía intramuscular con bajo contenido de albúmina y ser vigilados por 30 minutos.

Un nivel basal de triptasa sérica total es un predictor de reacciones graves a picadura de insectos,

con frecuentes reacciones a la inmunoterapia; sin embargo, actualmente se sugiere la desensibilización en los pacientes en que se corrobore un mecanismo mediado por IgE y en pacientes con síntomas de anafilaxia.¹⁹¹ La desensibilización se ha usado durante los últimos 15 años en miles de casos con incremento en la seguridad y mayor eficacia en los pacientes con anafilaxia a quimioterapia, anticuerpos monoclonales y antibióticos, sin experimentar fallecimientos. Los mecanismos inhibitorios se logran a bajas dosis del antígeno que pueda dominar las vías activadoras y prevenir la anafilaxia. La desensibilización deberá considerarse el estándar del cuidado cuando el paciente requiera el medicamento como primera elección del manejo.

Datos recientes han provisto evidencia de desensibilización exitosa a un gran número de anticuerpos monoclonales como rituximab, ofatumumab, obinutuzumab, trastuzumab, cetuximab, tocilizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab, brentuximab, bevacizumab y omalizumab. El mayor estudio de desensibilización a nivel internacional fue realizado en 370 pacientes altamente alérgicos que recibieron 2,177 desensibilizaciones exitosas a 15 medicamentos, 93% no tuvieron o fueron reacciones leves, mientras que el 7% mostraron reacciones moderadas a graves que no impidieron completar los tratamientos y no hubo decesos.¹⁹²

Los médicos alergólogos están estratégicamente posicionados para proveer un diagnóstico y herramientas de tratamiento a todos los pacientes con anafilaxia, así como educar a los proveedores de salud para mejorar la calidad de vida y seguridad de los pacientes que sufren de esta condición.

CONCLUSIONES

Aunque en el momento actual se considera a la anafilaxia como un evento raro, ésta no ha sido estudiada como otras enfermedades alérgicas, posiblemente por motivos que tienen que ver con diferentes criterios y definiciones. Esta entidad corresponde a una problemática que hasta el 2% de la población podrá padecer en algún momento de su vida. La anafilaxia sigue sujeta al subdiagnóstico, subreporte y subcodificación; son frecuentes las discrepancias en su notificación y subsecuente investigación de la(s) causa(s). Se requieren mejoras

en los sistemas de codificación, ya que en algunas regiones la muerte por anafilaxia sigue siendo mal codificada como una causa de muerte natural.

En relación a los factores de riesgo de anafilaxia se requieren más estudios epidemiológicos de poblaciones, con la finalidad de conocerlos todos, ya que sólo están mejor identificados aquellos factores que se han asociado a formas graves. Aunque cualquier sustancia podría ser capaz de provocar una reacción anafiláctica, la mayoría de los casos continúan siendo desencadenados por fármacos, alimentos y picaduras de himenópteros. El desarrollo tecnológico de nuevos métodos diagnósticos *in vitro* ayudará en un futuro a identificar otras causas de anafilaxia y disminuirá el porcentaje de casos que son catalogados como idiopáticos.

El diagnóstico de anafilaxia es evidentemente clínico y las manifestaciones varían de un paciente a otro, la ausencia de síntomas cutáneos no excluye el diagnóstico de anafilaxia. Hay que tener en mente que puede producirse un evento con paro cardiorrespiratorio de forma súbita sin presentarse otros síntomas previos, por lo que se continuará haciendo hincapié en la identificación de síntomas atípicos como prurito palmo-plantar y alteraciones hemodinámicas o del estado de conciencia. No se deberá obviar la importancia de medidas básicas como la posición de seguridad del paciente y la aplicación del método ABCDE, que nos ayudará a la graduación de la gravedad y a la identificación de las manifestaciones cardiovasculares, respiratorias o del estado de conciencia.

Contar con el material o equipo necesario para la asistencia básica de la anafilaxia implica esfuerzos a nivel institucional, privado y a nivel del consultorio de primer contacto, pero también otorga seguridad al prestador del servicio de salud y tranquilidad al paciente que es el último beneficiario de esta atención. Sin importar el desarrollo tecnológico con el que se cuente o las carencias que se tengan, no se debe olvidar realizar un cuidadoso interrogatorio de los factores de riesgo del paciente en cuestión, previo a efectuar procedimientos por más mínimos que parezcan. Si se presenta un evento de anafilaxia, a pesar de considerar suficientes medidas de previsión, se podrá actuar en cuestión con apoyo de estas recomendaciones y se podrá establecer un plan de acción individualizado con ayuda del especialista

en alergia e inmunología clínica, sin olvidar la educación del paciente como la estrategia preventiva más importante.

Esta revisión contribuye al conocimiento médico, se adapta a los recursos disponibles de nuestro país y también nos hace meditar sobre las limitaciones que requieren atención, así como las carencias que necesitan ser resueltas. Fue redactada en el idioma propio para facilitar su comprensión en diferentes entornos. Concluye, al igual que varias guías internacionales, que la anafilaxia es una emergencia médica y requiere de una intervención rápida. El tratamiento inmediato con adrenalina como la única primera elección de intervención, de acuerdo a medicina basada en evidencia está plenamente justificado y recomendado para prevenir la progresión del episodio anafiláctico. A pesar de lo anterior, la administración de adrenalina en anafilaxia continúa siendo insuficiente en diversos entornos médicos y de la comunidad; mientras que los antihistamínicos y los corticoides siguen utilizándose como terapias de primera elección.

Debido a que el inicio de los síntomas de anafilaxia frecuentemente ocurre en el ambiente cotidiano, los pacientes en riesgo deben tener prescrito un autoinyector de adrenalina, con la finalidad de dispensar su administración intramuscular de forma inmediata. Sin embargo, un gran número de pacientes y sus cuidadores carecen de estos autoinyectores y no tienen acceso a este recurso cuando se requiere, lo que provoca un retraso en la administración de la adrenalina; resultando en un incremento de la gravedad de los síntomas, mayores costos en servicios de salud e incremento en el riesgo de muerte. Se requieren más esfuerzos gubernamentales, institucionales y personales con la finalidad de promover el uso de la adrenalina en situaciones de anafilaxia y facilitar la accesibilidad a la población de los dispositivos amigables para su aplicación, los cuales ofrecen una administración segura de la adrenalina al momento de sospechar o identificar un evento de anafilaxia.

AGRADECIMIENTOS

El grupo de trabajo agradece a la Comisión Nacional de Arbitraje Médico por la conducción operativa en el desarrollo de este documento.

La Comisión Nacional de Arbitraje Médico agradece la valiosa colaboración de cada uno de los autores que hicieron posible la publicación de este documento.

Marcas registradas. ALEX® marca registrada propiedad de Macro Array Diagnostics, Vienna, Austria. Adrenaclick® marca registrada, propiedad de Amedra Pharmaceuticals LLC. EE.UU. Altellus® marca registrada, propiedad de Mylan IRE Healthcare Limited, Irlanda; fabricación por Meda Pharma GmbH & Co. KG, Alemania. Anapen® marca registrada, propiedad de Link Medical Products Pty Ltd. Australia. AUVI-Q® y AUVI-q® marcas registradas de kaléo, Inc. EE.UU. Emerade® marca registrada, propiedad de Medeca Pharma AB. Suecia. Epinephrine injection, USP® autoinyector genérico Impax, autorizado de Adrenaclick® distribuido por Lineage Therapeutics, Inc., subsidiaria propiedad de Impax Laboratories. EE.UU. EpiPen® marca registrada de Mylan Inc. EE.UU. ImmunoCAP® ISAC 112, marca registrada, propiedad de Thermo Fisher Scientific Inc., y subsidiarias, fabricante legal: Phadia AB. Suecia. Jext® marca registrada de ALK-Abello, Dinamarca. Microtest® marca registrada, propiedad de Microtest Diagnostics. Inglaterra. Twinject® marca registrada, manufacturado por Shionogi Pharma, Inc. EE.UU.

Derechos de autor. Figura 6 con modificaciones bajo la licencia CC BY 3.0 por Smart, Servier Medical Art. Un servicio para la medicina por Les Laboratoires Servier. <https://smart.servier.com>. El resto de las figuras fue editado con apoyo de vectores de uso libre y la autoría de los diversos cuadros fue referida al pie de éstos.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

ALEX®. Se trata de una prueba de multiplexado que contiene un microchip que requiere 100 microlitros de suero del paciente para detectar la sensibilización a 282 alérgenos. Esto permite identificar qué proteínas concretas pueden ser las responsables de la alergia de un paciente (alimentos y alérgenos ambientales) con la finalidad de conocer el riesgo de posibles reacciones graves.

Ápidos. (*Apidae*) son una familia amplia de himenópteros; incluye a la abeja melífera o doméstica, a las abejas sin aguijón, las abejas de las orquídeas, las abejas parásitas, los abejorros y las abejas *Anthophorini*.

Auto-PEEP. La hiperinflación dinámica o autotopresión positiva al final de la espiración es un evento que se presenta con frecuencia en pacientes con asma grave y con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los factores predisponentes son la reducción en el tiempo espiratorio, aumento en la frecuencia respiratoria, volumen corriente o tiempo inspiratorio. La hiperinflación dinámica condiciona aumento en el trabajo respiratorio, barotrauma, inestabilidad hemodinámica y desincronización con la respiración.

Células cebadas. También conocidas como mastocitos. Descritas por primera vez por Paul Ehrlich a finales del siglo XIX. Se sintetizan a partir de precursores mieloides producidos en la médula ósea. Están implicadas principalmente en reacciones de hipersensibilidad como resultado del reconocimiento de antígenos.

CCR3. También conocido como receptor-3 de quimiocina eotaxina CC. Es un marcador expresado en basófilos, mastocitos y linfocitos Th2. Este marcador es la base de un ensayo comercial disponible.

CD203c. Marcador que se expresa constitutivamente en bajos niveles en la membrana de superficie de basófilos y se manifiesta de inmediato por la activación celular, vía el alérgeno o más lentamente a través de IL-3. CD203c puede estar asociado con degranulación gradual.

Centípedos. (*Chilopoda*). Conocidos comúnmente como ciempiés, se encuentran entre los grupos de animales invertebrados del *Phylum* de los artrópodos. A esta clase la integran alrededor de 3,500 especies, se les considera depredadores terrestres muy activos.

CRTH2. Se expresa en basófilos, eosinófilos y linfocitos Th2. Los basófilos pueden identificarse aún más dentro de este subconjunto, con base en dispersión lateral (para diferenciarlos de los eosinófilos) y el marcador secundario CD3 (para diferenciarlos de las células T).

FcεRI. También conocido como Fc εpsilon RI, es un receptor de alta afinidad para la región Fc de la inmunoglobulina E. FcεRI es un receptor tetramérico complejo que se une a la porción Fc de la cadena pesada ε de la IgE. Consiste de una región alfa (FcεRIα – sitio de unión al anticuerpo), una región beta (FcεRIβ – la cual amplifica las vías de señalización) y dos cadenas gamma (FcεRIγ – el sitio donde las vías de señalización inician). Este

receptor se encuentra en los mastocitos y basófilos y es inducible en los eosinófilos.

Fc γ R. Grupo de receptores para IgG que pertenece a la superfamilia de inmunoglobulinas, son los más importantes receptores Fc para inducir opsonización y fagocitosis de bacterias. Esta familia incluye varios miembros: Fc γ RI (CD64), Fc γ RIIA (CD32), Fc γ RIIB (CD32), Fc γ RIIIA (CD16a), Fc γ RIIIB (CD16b), los cuales difieren en sus afinidades de anticuerpos debido a su diferente estructura molecular. Fc γ RI se une a IgG con mayor afinidad que Fc γ RII o Fc γ RIII.

Formícidos. (*Formicidae*). Se les conoce comúnmente como hormigas, pertenecen al orden de los himenópteros, del que también forman parte las avispas y abejas. Forman colonias de grandes tamaños con muchos miles de habitantes en su interior. Se considera que han colonizado casi todas las zonas terrestres del planeta.

Gell y Coombs (clasificación). Propuesta por P.H.G. Gell y Robin Coombs en 1963, es una clasificación de la hipersensibilidad inmunológica que se divide en cuatro distintos grupos según el tipo de reacción: 1-hipersensibilidad tipo I o anafiláctica, 2-hipersensibilidad tipo II o citotóxica, 3-hipersensibilidad tipo III o mediada por complejos antígeno anticuerpo y 4-hipersensibilidad tipo IV, mediada por células.

Globo histérico. Sensación de globo que comienza en la zona del epigastrio y que sube hasta la zona del cuello. Se trata de una manifestación de ansiedad. Una sensación similar puede aparecer en pacientes con hernia de hiato esofágico acompañada de reflujo gastroesofágico.

Hapteno. Sustancia química de bajo peso molecular (menos de 10,000 daltons) que no induce por sí misma la formación de anticuerpos, pero al unirse a una proteína transportadora, estimula una respuesta inmunológica. Un hapteno es la parte de un antígeno que por sí sola no dispara la respuesta inmune, pero sí posee especificidad.

ImmunoCAP® ISAC 112. Es una plataforma de inmunoensayo miniaturizada en la que los componentes de los alérgenos se inmovilizan en una micromatriz. Permite la medición de anticuerpos IgE en un panel fijo de 112 componentes de 51 fuentes de alérgenos, utilizando 30 microlitros de suero o plasma.

Inhibidor de C1 esterasa (C1-INH). Es una proteína que se encuentra en la parte líquida de la

sangre. Controla a una proteína llamada C1, la cual es parte del sistema de complemento. Los niveles bajos de C1-INH pueden llevar a una afección llamada angioedema, que trae como consecuencia inflamación de tejidos blandos de la cara, la parte superior de la garganta y la lengua. Se puede manifestar también con inflamación del intestino y dolor abdominal.

Isoforma monomérica. Es una de las distintas formas de la misma proteína, es una molécula de pequeña masa molecular que puede estar unida a otros monómeros.

Isoforma heterotetrámera. Es otra de las distintas formas que puede tomar una misma proteína. Está formado por cuatro monómeros o por cuatro subunidades proteicas. Por ejemplo, la hemoglobina es un heterotetrámero que consta de cuatro subunidades (2 α y 2 β).

Lepidópteros. (*Lepidoptera*). Son una especie de insectos, casi siempre voladores, conocidos comúnmente como mariposas. Sus larvas se conocen como orugas y se alimentan de materia vegetal, logrando ser algunas especies plagas importantes para la agricultura. Muchas especies cumplen el rol de polinizadores.

Microtest®. Es una prueba de diagnóstico *in vitro*, la cual usa tecnología de micromatriz para medir anticuerpos específicos a 22 extractos de alérgenos y cuatro componentes de alérgenos al mismo tiempo. Es una plataforma de inmunoensayo miniaturizada y utiliza una muestra (100 microlitros) de suero o plasma.

MRGPRB2. Abreviatura de «MAS-related G-Protein Receptor member B2». Es un receptor acoplado a proteína G humana que participa en vías de señalización y está asociado a la degranulación de mastocitos. El gen MRGPRB2 está presente en humanos, chimpancé, mono *Rhesus* y ratones.

MRGPRX2. Abreviatura de «MAS-related G-Protein Receptor member X2». Es una proteína que en humanos es codificada por el gen MRGPRX2. Agonistas de esta proteína son los inhibidores de la ADN girasa (ciprofloxacino), los agentes bloqueadores neuromusculares (atracurio), así como la vancomicina. La activación de MRGPRX2 ocasiona degranulación de mastocitos con subsecuentes reacciones alérgicas.

Mutación D816V del Gen C-KIT. Es una mutación en el oncogén KIT ubicada en el codón 816

(D816V), con localización cromosómica 4q12 que ocasiona mastocitosis sistémica (MS) en más del 80% de los casos. La presencia de la mutación KIT D816V es uno de los criterios menores para el diagnóstico de MS.

Okonomiyaki. (お好み焼き). Es una comida japonesa que consiste en una masa con varios ingredientes cocinados a la plancha. La palabra *okonomiyaki* está formada por el honorífico *o* (お), *konomi* (好み gusto) y *yaki* (焼き cocinado a la plancha), significando «cocinar (a la plancha) a su gusto».

Receptor C-KIT. Es un tipo de receptor de la tirosina cinasa. También se llama CD117 o receptor del factor de células madre. Se encuentra en la superficie de muchos tipos diferentes de células. Se une a una sustancia llamada factor de células madre que hace que ciertos tipos de células sanguíneas crezcan.

Simúlidos. (*Simuliidae*). Son insectos conocidos como moscas negras, forman parte de una familia de dípteros de pequeño tamaño (2-5 mm), de color oscuro y que se diferencian de los mosquitos por tener el cuerpo más ancho, boca succionadora, alas anchas y patas más cortas.

Tabánidos. (*Tabanidae*). Son una familia de dípteros comúnmente conocidos como tábanos que sólo tienen dos alas funcionales anteriores. Las alas posteriores han sido transformadas en apéndices que ayudan al control del vuelo, lo que les permite volar muy activa y eficazmente, alcanzando 30 kilómetros por hora en vuelo recto.

Takotsubo. (*Tako*=pulpo, *tsubo*=vasija). Término elaborado por Sato y Dote en 1990 y 1991 para describir la silueta del ventrículo izquierdo durante la sístole ventricular en pacientes que se presentaban con características clínicas de un infarto al miocardio, pero sin enfermedad coronaria. La causa parece implicar niveles altos de catecolaminas circulantes.

Takoyaki. (蛸焼). Comida japonesa hecha a base de harina de trigo y pulpo.

Véspidos. (*Vespidae*). Comúnmente conocidas como avispas, son una familia de insectos himenópteros (alrededor de 5,000 especies). Se distinguen de otras familias porque pliegan sus alas en reposo. Muchas especies acarrean polen contribuyendo así a la polinización de ciertas plantas, otras son depredadoras de insectos por lo general dañinos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. WAO J. 2014; 7: 9.
2. 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; 69:1026-1045.
3. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. WAO J. 2011; 4: 13-37.
4. Cardona V, Alvarez-Perea A, Ansotegui IJ, Arias-Cruz A, González-Díaz SN, Latour-Staffeld P et al. Manejo de la anafilaxia en América Latina: situación actual. Rev Alerg Mex. 2017; 64 (2): 171-177.
5. Tejedor-Alonso MA, Moro-Moro M, Múgica-García MV. Epidemiology of anaphylaxis: contributions from the last 10 years. J Investig Allergol Clin Immunol. 2015; 25 (3): 163-75.
6. 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: 461-467.
7. Lieberman P, Camargo CA Jr, 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: 596-602.
8. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A et al. On behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. Allergy. 2013; 68: 1353-1361.
9. Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DR, Peake JE, Brown AF. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. Arch Dis Child. 2006; 91: 159-163.
10. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Lerodiakonou 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: 956-963.
11. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglu E. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8 year national survey. J Allergy Clin Immunol. 2011; 128: 366-373.
12. Gloaguen A, Pouessel G, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia O et al. Management of anaphylaxis in emergency medicine. Med Emergency MJEM. 2017; 25: 4-24.
13. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. Clin Exp Allergy. 2000; 30: 1144-1150.
14. 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: 1397-404.
15. Kim SY, Kim MH, Cho YJ. Different clinical features of anaphylaxis according to cause and risk factors for severe reactions. *Allergol Int*. 2018; 67 (1): 96-102.
 16. Pattanaik D, Lieberman P, Lieberman J, Pongdee T, Tran Keene. The changing face of anaphylaxis in adults and adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.017.
 17. Sampson MA, Muñoz-Furlong A, Sicherer SH. Risk-taking and coping strategies of adolescents and young adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 1440-1445.
 18. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal Anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5: 1169-1178.
 19. Worm M, Eckermann O, Dölle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T et al. Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111: 367-375.
 20. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *WAO J*. 2015; 8: 32.
 21. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, Mginn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134: 1318-1328.e1317.
 22. Turner PJ, Campbell DE. Epidemiology of severe anaphylaxis: can we use population-based data to understand anaphylaxis? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016; 16: 441-450.
 23. Campbell RL, Li JT, Nicklas RA, Sadosty AT et al. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 113 (6): 599-608.
 24. Juliá-Benito JC, Sánchez-Salguero CA, Alvarado-Izquierdo MI, Alvarez-Caro F, Arroabarren-Alemán E, Capataz-Ledesma M et al. Manual de Anafilaxia Pediátrica: MAP 2017 [Internet]. España: Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica. Editor: Alicia Peris. 2017 [primera edición: mayo 2017; consultado: 30/11/2018]. Disponible en: http://www.seicap.es/es/map-manual-de-anafilaxia-pediátrica_44766.
 25. Rezvani M, Bernstein DI. Anaphylactic reactions during immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007; 27: 295-307.
 26. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137 (3): 868-878.
 27. Working Group of Resuscitation Council (UK). Soar J, Pumphrey R, Cant A, Clarke S, Corbett A, Dawson P et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions - guidelines for healthcare providers. *Resuscitation*. 2008; 77 (2): 157-169.
 28. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: S161-S181.
 29. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137: 1128-1137.
 30. Reitter M, Petitpain N, Latache C, Cottin J, Massy N, Demoly P et al. Fatal anaphylaxis with neuromuscular blocking agents: a risk factor and management analysis. *Allergy*. 2014; 69: 954-959.
 31. Mullins RJ, Wainstein BK, Barnes EH, Liew WK, Campbell DE. Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013. *Clin Exp Allergy*. 2016; 46: 1099-1110.
 32. Xu YS, Kastner M, Harada L, Xu A, Salter J, Wasserman S. Anaphylaxis-related deaths in Ontario: a retrospective review of cases from 1986 to 2011. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014; 10: 38.
 33. Wölbing F, Fischer J, Köberle M, Kaesler S, Biedermann T. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy*. 2013; 68: 1085-1092.
 34. Worm M, Babina M, Hompes S. Causes and risk factors for Anaphylaxis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013; 11 (1): 44-50.
 35. Simons FE, Arduzzo LR, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 Update of the Evidence Base. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 162: 193-204.
 36. Lee S, Hess EP, Nestler DM, Bellamkonda-Athmaram VR, Bellolio MF, Decker WW et al. Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 1103-1108.
 37. Le TA, Al Kindi M, Tan JA, Smith A, Heddle RJ, Kette FE et al. The clinical spectrum of omega-5-gliadin allergy. *Intern Med J*. 2016; 46 (6): 710-716.
 38. Lieberman PL, Garvey LH. Mast Cells and Anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016; 16: 20.
 39. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T et al. Platelet activating factor, PAF acetylhydrolase & severe anaphylaxis. *N Engl J Med*. 2008; 358: 28-35.
 40. da Silva DM, Vieira TM, Pereira AM, de Sousa-Moreira AM, Delgado JL. Cross-reactive LTP sensitization in food-dependent exercise-induced urticaria/anaphylaxis: a pilot study of a component-resolved and *in vitro* depletion approach. *Clin Transl Allergy*. 2016; 6: 46.
 41. LoVerde D, Iweala OI, Eginli A, Krishnaswamy G. Anaphylaxis. *Chest*. 2018; 153 (2): 528-543.
 42. Simons FE. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: 625-636.
 43. Lee JK, Vadas P. Anaphylaxis: mechanisms and management. *Clin Exp Allergy*. 2011; 41 (7): 923-938.

44. Simons FER. Anaphylaxis pathogenesis and treatment. *Allergy*. 2011; 66: 31-34.
45. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140 (2): 335-348.
46. Echeverría-Zudaire LA, del Olmo-de la Lama MR, Santana-Rodríguez C. Anafilaxia en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr*. 2013; 1: 63-80.
47. Escribese MM, Rosace D, Chivato T, Fernández TD, Corbí AL, Barber D. Alternative Anaphylactic Routes: The Potential Role of Macrophages. *Front Immunol*. 2017; 8: 515.
48. Khan BQ, Kemp SF. Pathophysiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011; 11 (4): 319-325.
49. Chapman J, Lalkhen AG. Anaphylaxis. *Anesth Intensive Care Med*. 2017; 18: 16-21.
50. Kalesnikoff J, Galli SJ. Anaphylaxis: mechanisms of mast cell activation. *Chem Immunol Allergy*. 2010; 95: 45-66.
51. Schuch A, Brockow K. Mastocytosis and Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017; 37 (1): 153-164.
52. Lieberman PL, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J et al. Anaphylaxis a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; 115 (5): 341-384.
53. Greenberger PA, Lieberman P. Idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014; 2 (3): 243-250.
54. Greenberger PA. Idiopathic Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2007; 27: 273-293.
55. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140: 321-333.
56. Feldweg AM. Exercise-induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015; 35 (2): 261-275.
57. Ansley L, Bonini M, Delgado L, Del Giacco S, Du Toit G, Khaitov M et al. Pathophysiological mechanisms of exercise-induced anaphylaxis: an EAACI position statement. *Allergy*. 2015; 70 (10): 1212-1221.
58. Robson-Ansley P, Toit GD. Pathophysiology, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010; 10 (4): 312-317.
59. Sánchez-Borges M, Fernández-Caldas E. Hidden allergens and oral mite anaphylaxis: the pancake syndrome revisited. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015; 15 (4): 337-343.
60. Steinke JW, Platts-Mills TA, Commins SP. The alpha-gal story: lessons learned from connecting the dots. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (3): 589-596.
61. Posthumus J, James HR, Lane CJ, Matos LA, Platts-Mills TA, Commins SP. Initial description of pork-cat syndrome in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131 (3): 923-925.
62. Cardona V, Cabañes N, Chivato T, De la Hoz B, Fernández M, Gangotri I et al. Guía de Actuación en Anafilaxia: Galaxia 2016 [Internet]. España: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. 2016 [actualizado: 28/11/2016; consultado: 21/08/2018]. Disponible en: <https://www.seaic.org/profesionales/galaxia>
63. Simons FE, Frew AJ, Anstotegui IJ, Bochner BS, Golden DB, Finkelman FD et al. Risk assessment in anaphylaxis: Current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: S2-24.
64. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123 (2): 434-442.
65. Ma L, Danoff TM, Borish L. Case fatality and population mortality associated with anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 1075-1083.
66. Simon MR, Mulla ZD. A population-based epidemiologic analysis of deaths from anaphylaxis in Florida. *Allergy*. 2008; 63: 1077-1083.
67. Gupta RS. Anaphylaxis in the young adult population. *Am J Med*. 2014; 127 (1): S17-S24.
68. Gupta RS, Springston EE, Warriar MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, Holl JL. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011; 128: e9-17.
69. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, 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: 391-397.
70. Boros CA, Kay D, Gold MS. Parent reported allergy and anaphylaxis in 4173 South Australian children. *J Paediatr Child Health*. 2000; 36: 36-40.
71. Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 15-21.
72. Nowak RM, Macias CG. Anaphylaxis on the Other Front Line: Perspectives from the Emergency Department. *Am J Med*. 2014; 127: S34-S44.
73. Bjornsson HM, Graffeo CS. Improving diagnostic accuracy of anaphylaxis in the acute care setting. *West J Emerg Med*. 2010; 11 (5): 456-461.
74. Rico-Cepeda P, Palencia-Herrejón E, Rodríguez-Aguirregabiria MM. Síndrome de Kounis. *Med. Intensiva* [Internet]. [consultado: 01/11/2018]. 2012; 36 (5): 358-64. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912012000500008&lng=es
75. Li J, Zheng J, Zhou Y, Liu X, Peng W. Acute coronary syndrome secondary to allergic coronary vasospasm (Kounis Syndrome): a case series, follow-up and literature review." *BMC cardiovasc disord*. 2018; 18 (1): 42.
76. López PR, Peiris AN. Kounis Syndrome. *Sout Med J*. 2010; 103: 1148-1155.
77. Chen JP, Hou D, Pendyala L, Goudevenos JA, Kounis NG. Drug-eluting stent thrombosis: the Kounis hypersensitivity-associated acute coronary syndrome revisited. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009; 2: 583-593.
78. Peters MN, George P, Irimpen AM. The broken heart syndrome: Takotsubo cardiomyopathy. *Trends Cardiovasc Med*. 2015; 25: 351-357.

79. Morales-Hernández AE, Valencia-López R, Hernández-Salcedo DR, Domínguez-Estrada JM. Síndrome de Takotsubo. *Med Int Méx.* 2016; 32 (4): 475-491.
80. Minciullo PL, Cascio A, David A, Pernice LM, Calapai G, Gangemi S. Anaphylaxis caused by helminths: review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16 (11): 1513-1518.
81. Vuitton DA. Echinococcosis & allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2004; 26: 93-104.
82. Nunnari G, Pinzone MR, Gruttadauria S, Celesia BM, Madeddu G, Malaguarnera G et al. Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 1448-1458.
83. Giulekas D, Papaconstantinou C, Barbarousis D, Angel J. Recurrent anaphylactic shock as a manifestation of echinococcosis. Report of a case. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986; 20: 175-177.
84. Audicana MT, Girao I, Longo N. Anisakis simplex, a New Hero in the Anaphylaxis Scene. *SM Emerg Med Crit Care.* 2017; 1 (2): 1008.
85. Singh RB, Pavithran NM, Bakshi N. Intraoperative rupture of cysticercosal cyst mimicking appendicular perforation. *Trop Doct.* 2006; 36: 180-181.
86. Minciullo PL, Spagnolo EV, Cascio A, Cardia G, Gangemi S. Fatal anaphylactic shock and *Taenia solium* infestation: a possible link?. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103: 449-450.
87. Buendía E, Zakzuk J, Mercado D, Alvarez A, Caraballo L. The IgE response to *Ascaris* molecular components is associated with clinical indicators of asthma severity. *World Allergy Organ J.* 2015; 8: 8.
88. Ahumada V, García E, Dennis R, Rojas MX, Rondón MA, Pérez A. et al. IgE responses to *Ascaris* and mite tropomyosins are risk factors for asthma. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45: 1189-1200.
89. Brown SG, Kemp SF, Lieberman PL. Anaphylaxis. En: Adkinson NF Jr, Brochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske Jr RF et al., eds. *Middleton's Allergy: Principles and Practice.* 8th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier. 2013: 1237-1255.
90. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1 to 11. Executive summary. *Resuscitation.* 2015; 95: 1-311. Disponible en: <https://cprguidelines.eu/>
91. Eller E, Muraro A, Dahl R, Gotthard MCh, Bindslev-Jensen C. Assessing severity of anaphylaxis: a data driven comparison of 23 instruments. *Clin Transl Allergy.* 2018; 8 (29): 1-11.
92. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114: 371-376.
93. Muraro A, Fernández-Rivas M, Beyer K, Cardona V, Clark A, Eller E, Hourihane J.O´B et al. The urgent need for harmonized severity scoring system for acute allergic reactions. *Allergy.* 2018; 73: 1792-1800.
94. Jiménez-Rodríguez TW, García-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21 century: phenotypes, endotypes and biomarkers. *J Asthma Allergy.* 2018; 11: 121-142.
95. Mayorga C, Celik G, Rouzair P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodríguez-Cernadas J et al. *In vitro* test for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2016; 71 (8): 1103-1134.
96. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D et al. Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4: 497-504.
97. Brennan PJ, Rodríguez-Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124: 1259-1266.
98. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ.* 2001; 323 (7308): 334-336.
99. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 891-896.
100. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). ImmunoCAP ISAC 112 and Microtest for multiple allergen testing (DG24). [Internet]. [Fecha publicación: mayo 2016; consultado: 25/11/2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg24>
101. EAACI. Global Atlas of Allergy 2014. Editores: Akdis C, Agache I. [Fecha publicación: 2014; consultado: 16/10/2018]. Disponible en: www.eaaci.org/GlobalAtlas/GlobalAtlasAllergy.pdf
102. Zhao Y, Qiao H. Detection of specific IgE antibodies to major and minor antigenic determinants in sera penicillin allergic patients. *Chin Med J.* 2003; 116: 1904-1910.
103. Romano A, Gaea F, Valluzzi RL, Zaffiro A, Caruso C, Quaratino D. Natural evolution of skin test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy.* 2014; 69: 806-809.
104. Caiado J, Venemalm L, Pereira-Santos MC, Costa I, Barbosa MP, Castells M. Carboplatin, oxalplatin and cisplatin-specific IgE, cross-reactivity and value in the diagnosis of carboplatin and oxaliplatin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013; 1: 494-500.
105. Sala-Cunill A, Cardona V. Biomarkers of anaphylaxis beyond triptase. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015; 15: 329-336.
106. Brown TA, Whittworth HS, Zhou XY. Mast cell carboxypeptidase as a confirmatory and predictive marker in allergic reactions to drugs. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 143.
107. Sala-Cunill A, Björkqvist J, Senter R, Guilarte M, Cardona V, Labrador M et al. Plasma contact, system activation drives anaphylaxis in severe mast-cell mediated, allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: 1031-1043.
108. Perelman B, Adil A, Vadas P. Relationship between platelet activation factor acetylhydrolase activity and

- apolipoprotein B levels in patients with peanut allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014; 10 (1): 20.
109. Brown SG, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A et al. Anaphylaxis: clinical patterns mediator release and severity. *Journal of Allergy Clin Immunol*. 2013; 132: 1141-1149.
 110. Oskeritzian CA, Price MM, Hait NC, Kapitonov D, Falanga YT, Morales JK et al. Essential Roles of sphingosine-1-phosphate receptor 2 in humans mast cell activation, anaphylaxis and pulmonary edema. *J Exp Med*. 2010; 207: 465-474.
 111. Kdhoun M, Strait R, Orekov T, Hogan S, Karasuyama H, Herbert DR et al. Peanuts can contribute to anaphylactic shock by activating complement. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123: 342-351.
 112. Muraro A, Lemanske RF, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU et al. Precision medicine in allergic disease - food allergy, drug allergy, and anaphylaxis - PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. 2017; 72: 1006-1021.
 113. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced anaphylactic and anaphylactoid reactions: two distinct but overlapping syndromes. *Expert Opin Drug Saf*. 2009; (8) 2: 129-144.
 114. Sala-Cunill A, Guilarte M, Cardona V. Phenotypes, endotypes and biomarkers in anaphylaxis: current insights. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018; 18: 370-376.
 115. Juliá-Benito JC, Guerra-Pérez MT, Praena-Crespo M. Anafilaxia en la infancia. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2016; 9 (2): 60-70.
 116. Metcalfe DD. Differential Diagnosis of the Patient with Unexplained Flushing/Anaphylaxis. *Allergy and Asthma Proc*. 2000; 21 (1): 21-24.
 117. Fenny N, Grammer L. Idiopathic Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2015; 35: 349-62.
 118. Lieberman P. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. En: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF et al, editores. *Allergy: principles and practice*. 5th ed. St Louis: Mosby-Year Book; 1998. pp. 1079-1092.
 119. Pumphrey RS. Fatal posture in anaphylactic shock. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112 (2): 451-452.
 120. Gavalas M, Sadana A, Metcalf S. Guidelines for the management of anaphylaxis in the emergency department. *J Accid Emerg Med*. 1998; 15: 96-98.
 121. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. [Internet]. Tick Allergy. [actualizado: mayo 2018; consultado: 09/12/2018]. Disponible en <https://www.allergy.org.au/patients/insect-allergy-bites-and-stings/tick-allergy>
 122. Morales-Cabeza C, Prieto-García A, Acero S, Bartolomé-Zavala B, Morgado JM, Matito A et al. Systemic mastocytosis presenting as occupational IgE-mediated anaphylaxis to pine processionary caterpillar. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 117 (3): 333-334.
 123. Gautreau M, Restuccia M, Senser K, Weisberg SN. Familial Anaphylaxis after Silkworm Ingestion. *Prehosp Emerg Care*. 2017; 21 (1): 83-85.
 124. DuGar B, Sterbank J, Tcheurekdjian H, Hostoffer R. Beware of the caterpillar: Anaphylaxis to the spotted tussock moth caterpillar, *Lophocampa maculata*. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2014; 5 (2): 113-115.
 125. Washio K, Masaki T, Fujii S, Hatakeyama M, Oda Y, Fukunaga A, Natsuaki M. Anaphylaxis caused by a centipede bite: A "true" type-I allergic reaction. *Allergol Int*. 2018; 67 (3): 419-420.
 126. Campbell LR, Bellolio MF, Knutson DB, Bellamkonda RV, Fedko GM, Nestler MD et al. Epinephrine in Anaphylaxis; Higher Risk of Cardiovascular Complications and Overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compare with intramuscular epinephrine. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015; 3: 76-80.
 127. Parish H, Bowser C, Morton RJ, Brown CJ. A systematic review of epinephrine degradation with exposure to excessive heat or cold. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 117 (1): 79-87.
 128. Simons E, Chan E, Xisochoen G., Simon JK. Epinephrine for the out-of-hospital (first-aid) treatment of anaphylaxis in infants: Is the ampule/syringe/needle method practical?. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108 (8): 1040-1044.
 129. Rawas-Qalaji M, Simons E, Collins D, Simons JK. Long term stability of epinephrine dispensed in unsealed syringes for the first aid treatment of anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 109: 500-503.
 130. Bozzola MC, Saranz JR, Lozano A, Caceres ME, Sarraquigne P, Mariño AI et al. Actualización en las recomendaciones del tratamiento del choque anafiláctico; novedades sobre el uso de adrenalina. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113 (1): 81-87.
 131. Ewan P, Brathwaite N, Leech S, Layt D, Powell R, Till S et al. BSACI guideline: prescribing and adrenaline autoinjector. *Clin Exp Allergy*. 2016; 46: 1258-1280.
 132. Bhalla MC, Gable BD, Frey JA, Reichenbach MR. Predictors of epinephrine autoinjector needle length inadequacy. *Am J Emerg Med*. 2013; (12): 1671-1676.
 133. Sheik A, Simons FE, Barbour V, Worth A. Adrenaline auto-injectors for the treatment of anaphylaxis with and without cardiovascular collapse in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 15 (8): CD008935.
 134. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines; diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014: 1008-1025.
 135. Fromer L. Prevention of Anaphylaxis: The role of the Epinephrine Auto-Injector. *Am J Med*. 2016; 129 (12): 1244-1250.
 136. Campbell RL, Bashore CJ, Lee S, Bellamkonda VR, Li JT, Hagan JB et al. Predictors of Repeat Epinephrine Administration for Emergency Department Patients with Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015; 3 (4): 576-584.
 137. Rudders SA, Banjeri A, Corel B, Clark S, Camargo CA Jr. Multicenter study of repeat epinephrine treatments for food-related anaphylaxis. *Pediatrics*. 2010; 125 (4): e711-e718.
 138. Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced

- anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122 (1): 133-138.
139. Clark AT, Ewan PW. Good prognosis, clinical features, and circumstances of peanut and tree nut reactions in children treated by a specialist allergy center. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122 (2): 286-289.
 140. Brown AF, 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.
 141. Oswalt ML, Kemp SF. Anaphylaxis: office management and prevention. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007; 27: 177-191.
 142. Pérez-Nieto OR, Castañón-González JA, Lima-Lucero IM, Delsol LAG. Near fatal bronchospasm and bradycardia after carbetocin administration. *Med Intensiva*. 2018; 42 (5): 319-321.
 143. Gómez-López L, Torres B, Bergé R, Aguirre O, Luis M, Sala-Blanch X. Medición ecográfica de parámetros anatómicos de la vía aérea superior en adultos. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2018; 65: 495-503.
 144. Campbell RL, Kelso JM. Anaphylaxis: Emergency treatment [Internet]. Ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2018; [actualizado: 24/07/2018; consultado: 21/08/2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-emergency-treatment>
 145. Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK, Chawla LS, Busse LW, Kashani KB. Management of Refractory Vasodilatory Shock. *Chest*. 2018; 154 (2): 416-426.
 146. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, Simons FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy*. 2007; 62: 830-837.
 147. Ellis BC, Brown SG. Parenteral antihistamines cause hypotension in anaphylaxis. *Emerg Med Australas*. 2013; 25: 92-93.
 148. Lee SE. Management of Anaphylaxis. *Otolaryngol Clin N Am*. 2017; 50: 1175-1184.
 149. Portnoy MJ, Shroba. Managing food allergies in schools. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014; 14 (10): 467.
 150. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005; 353 (16): 1711-1723.
 151. Choo KJ, Simons FE, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; CD007596.
 152. Grunau BE, Wiens MO, Rowe BH, McKay R, Li J, Yi TW et al. Emergency Department Corticosteroid Use for Allergy or Anaphylaxis Is Not Associated With Decreased Relapses. *Ann Emerg Med*. 2015; 66 (4): 381-389.
 153. Lin RY, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, Bakalchuk L et al. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. *Ann Emerg Med*. 2000; 36 (5): 462-468.
 154. Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FE, Sheikh A. H2-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 112: 126-131.
 155. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Difenhidramina. [Internet] [actualizado: Junio 2016; consultado: 10/11/2018]. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>
 156. De Lucas-García N, Guerrero-Fernández J. Fármacos de uso frecuente en Urgencias Pediátricas. Editores: García-García S, Rubio Sánchez-Tirado M. Decisiones en urgencias pediátricas. 1ra ed. Madrid, España. Ergon. 2011: 1196.
 157. del Carpio-Orantes L, Azuara-Trujillo HA. Choque anafiláctico asociado a ceftriaxona, caso clínico y revisión bibliográfica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015; 53 (6): 736-741.
 158. Thomas M, Crawford I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emerg Med J*. 2005; 22: 272-273.
 159. Formulario Nacional de Medicamentos. Centro para el Desarrollo de la Farmacoe epidemiología, Infomed, ECIMED, Centro de Información Farmacéutica (CINFA), CUBA. Calvo-Barbado DM, editora. Fenilefrina. [Internet] [Actualizado: 10/12/2010; consultado: 15/12/2018]. Disponible en: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=598>
 160. Jentzer JC, Coons JC, Link CB, Schmidhofer M. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015; 20 (3): 249-260.
 161. Ring, J., Beyer, K., Biedermann, T., Bircher, A., Duda, D., Fischer et al. Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis: S2 Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Society for Psychosomatic Medicine (DGPM), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE) and the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB). *Allergo J Int*. 2014; 23 (3): 96-112.
 162. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Dopamina. [Internet] [actualizado: Septiembre 2015; consultado: 15/12/2018]. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>
 163. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J; CAT Study investigators. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008; 34 (12): 2226-2234.

164. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010; 362 (9): 779-789.
165. Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT- Argentina. Equipo de redacción de IQB. Glucagón en Vademecum. [Internet]. [Actualizado: 03/07/2014; consultado: 16/12/2018]. Disponible: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/g012.htm>
166. Gouel-Chéron A, Harpan A, Mertes PM, Longrois D. Management of anaphylactic shock in the operating room. *Presse Med*. 2016; 45 (9): 774-783.
167. Hussain AM, Yousuf B, Khan MA, Khan FH, Khan FA. Vasopressin for the management of catecholamine-resistant anaphylactic shock. *Singapore Med J*. 2008; 49 (9): e225.
168. García-Canales A, Peña-Juárez RA, Sandoval-Franco LM. Vasopresores e inotrópicos: uso en pediatría. *Arch Cardiol Mex*. 2018; 88 (1): 39-50.
169. Bassi E, Park M, Azevedo LC. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. *Crit Care Res Pract*. 2013; 2013: 654708.
170. Jang DH, Nelson LS, Hoffman RS. Methylene blue for distributive shock: a potential new use of an old antidote. *J Med Toxicol*. 2013; 9 (3): 242-249.
171. Epstein FH, Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2001; 345 (8): 588-595.
172. Manji F, Wierstra B, Posadas J. Severe undifferentiated vasoplejic shock refractory to vasoactive agents treated with methylene blue. *Case Rep Crit Care*. 2017; ID: 8747326.
173. Rodrigues JM, Pazin Filho A, Rodrigues AJ, Vicente WV, Evora PR. Methylene blue for clinical anaphylaxis treatment: case report. *Sao Paulo Med J*. 2007; 125 (1): 60-62.
174. Evora PR, Roselino CH, Schiaveto PM. Methylene blue in anaphylactic shock. *Ann Emerg Med*. 1997; 30 (2): 240.
175. Bauer CS, Vadas P, Kelly KJ. Methylene blue for the treatment of refractory anaphylaxis without hypotension. *Am J Emerg Med*. 2013; 31 (1): 264.e3-5.
176. Zheng F, Barthel G, Collange O, Montémont C, Thornton SN, Longrois D et al. Methylene blue and epinephrine: a synergetic association for anaphylactic shock treatment. *Crit Care Med*. 2013; 41 (1): 195-204.
177. Hosseinian L, Weiner M, Levin MA, Fischer GW. Methylene blue: magic bullet for vasoplegia? *Anesth Analg*. 2016; 122 (1): 194-201.
178. Alvarez-Perea A, Tomas-Pérez M, Martínez-Lezcano P et al. Anaphylaxis in adolescent/adult patients treated in the emergency department: differences between initial impressions and the definitive diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015; 25: 288-294.
179. Marquès-Amat L, Baltasar-Drago MA, Granel-Tena C, Guspí-Bori R, Peláez-Hernández A, Dávila-González IJ, editores. *Tratado de alergología*. Madrid, España: Editorial Ergon; 2007. pp. 1633-155.
180. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Anaphylaxis: assessment and referral after emergency treatment overview. [Internet]. [Actualizado: 03/11/2017; consultado: 04/11/2018]. Disponible: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/anaphylaxis-assessment-and-referral-after-emergency-treatment>
181. Simons FE. Anaphylaxis, killer allergy: long term management in community. *J Allergy and Clinical Immunol*. 2006; 117 (2): 367-377.
182. Simons FE, Arduoso LR, Biló MB, Dimov V, Ebisawa M et al. Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12 (4): 389-399.
183. 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.
184. Cicutto L, Julien B, Li NY, Nguyen-Luu NU, Butler J, Clarke A et al. Comparing school environments with and without legislation for the prevention and management of anaphylaxis. *Allergy*. 2012; 67 (1): 131-137.
185. Warren CM, Otto AK, Walkner MM, Gupta RS. Quality of life among food allergic patients and their caregivers. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016; 16 (5): 38.
186. Warren CM, Dyer AA, Otto AK, Smith BM, Kauke K, Dinakar C et al. Food allergy related risk taking and management behaviors among adolescents and Young adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5: 381-90.e13.
187. Simons FE. Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved? *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120 (3): 537-540.
188. Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, Wood Ra, Burks AW, Jones SM et al. Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study. *Pediatrics*. 2012; 130: e25-e32.
189. Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (5): 1125-1131.
190. Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, Paino GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017; 72 (8): 1133-1147.
191. Przybilla B, Ruëff F. Hymenoptera venom allergy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010; 8 (2): 114-127; quiz 128-130.
192. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127 (3 Supl.): S67-S73.