



AEPap

Jueves 10 de febrero de 2011
Mesa redonda:
"Alergia"

Moderadora:

Nuria García Sánchez

Pediatra. CS universitario Delicias Sur. Zaragoza.

- **Alergia. Introducción: clásicos y nuevos abordajes en alergia infantil**
Nuria García Sánchez
Pediatra. CS universitario Delicias Sur. Zaragoza.
- **Inducción de tolerancia específica en alergia a alimentos**
Elena Alonso Lebrero
Sección de Alergia. Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Madrid.
Victoria Fuentes Aparicio
Sección de Alergia. Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Madrid.
Lidia Zapatero Remón
Sección de Alergia. Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Madrid.
Sonsoles Infante Herrero
Sección de Alergia. Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón. Madrid.
- **Evidencias de la inmunoterapia en enfermedades alérgicas en Pediatría**
M.ª Paz González Rodríguez
Pediatra. CS Barrio del Pilar. Madrid.
- **Tratamiento de la anafilaxia. ¿Cómo lo estamos haciendo?**
Luis A. Echeverría Zudaire
Unidad de Alergia Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés.

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Echeverría Zudaire LA. Tratamiento de la anafilaxia. ¿Cómo lo estamos haciendo? En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2011. Madrid: Exlibris Ediciones; 2011. p. 63-72.



Comisión de Formación Continuada
de los Profesores Titulares de
la Universidad de Madrid

Tratamiento de la anafilaxia. ¿Cómo lo estamos haciendo?

Luis A. Echeverría Zudaire

Unidad Alergia Infantil. Servicio de Pediatría.

Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés.

lecheverria.hsva@salud.madrid.org

RESUMEN

La anafilaxia en la infancia es una enfermedad grave que necesita ser diagnosticada y tratada rápidamente por parte del pediatra. En niños, la principal causa de anafilaxia es la alergia a los alimentos. El diagnóstico es sobre todo clínico y exigirá la afectación de dos o más órganos y sistemas, casi siempre con manifestaciones cutáneas tipo urticaria y angioedema. El tratamiento de elección es la administración de adrenalina por vía intramuscular en la cara externa de la pierna, en la zona del vasto externo. No existe ninguna contraindicación en la edad pediátrica para el uso de adrenalina en el caso de una anafilaxia grave. Cualquier otro tratamiento no es prioritario y su utilización dependerá de la evolución de la anafilaxia. Todo niño con anafilaxia permanecerá unas horas en observación y será dado de alta con un plan escrito sobre el manejo y prevención de la anafilaxia. Debe recibir información, entrenamiento y prescripción de autoinyectores de adrenalina. Después de un episodio de anafilaxia debe ser remitido para valoración y estudio por un especialista en Alergología Infantil.

INTRODUCCIÓN

La anafilaxia es una reacción alérgica de rápido inicio, casi siempre inesperada y potencialmente mortal, por lo que, dada su gravedad, todos los pediatras deben estar familiarizados con su diagnóstico y tratamiento. Lamentablemente, es un proceso que se reconoce

con dificultad y por ello en muchas ocasiones no es tratado de forma adecuada¹. La falta de una clara definición y la inexistencia de una prueba diagnóstica sencilla dificultan su diagnóstico y rápido tratamiento. Todo ello ha llevado a la realización de diversas reuniones de expertos con el fin inicial de consensuar una definición de la anafilaxia útil desde el punto de vista clínico². Se han establecido una serie de criterios clínicos que nos ayudaran al mejor manejo de esta patología (tabla 1) y, así mismo, se ha desarrollado en nuestro país una guía de actuación denominada "Guía Galaxia", en cuya elaboración han intervenido diferentes sociedades científicas³.

Como podemos observar, el diagnóstico de anafilaxia, y por lo tanto la necesidad de administrar adrenalina, va a exigir la afectación, en la mayoría de los casos, de dos o más órganos o sistemas, salvo en el caso, por otro lado excepcional, de que la anafilaxia se manifieste únicamente por un descenso de la tensión arterial tras la exposición a un alérgeno conocido. La clínica exclusivamente cutánea, por muy aparatosa que sea, no nos indica que nos encontremos ante una anafilaxia. Es necesario hacer la salvedad de que al aplicar estos criterios de forma estricta podamos retrasar la administración de adrenalina si esperamos a que el paciente desarrolle síntomas en un segundo órgano o sistema, con las consecuencias catastróficas que puede conllevar. Además, es preciso tener en cuenta que una reacción en un único órgano puede ser

severa, como en el caso de un broncoespasmo o un edema laríngeo, y a veces reacciones en principio leves como un prurito generalizado pueden progresar rápidamente a una anafilaxia mortal⁴.

PREVALENCIA

Debido a los problemas que han existido en la definición de anafilaxia, es difícil establecer la prevalencia de la enfermedad pero esta claro que está incrementándose en los últimos años, habiéndose comprobado un aumento en los ingresos hospitalarios por anafilaxia, sobre todo en niños menores de 3-4 años, en adolescentes y en adultos jóvenes⁵. El mayor número de muertes por anafilaxia se produce en adolescentes, sobre todo cuando la etiología es alimentaria⁶. Estudios epidemiológicos sugieren que la anafilaxia se produce más frecuentemente fuera que dentro del hospital. El 57% de los episodios ocurren en el hogar, el 21% al aire libre, el 5% en restaurantes, el 3% en el consultorio médico, el 4% en hospitales (1% en quirófano) y 1% en la escuela⁷.

ETIOLOGÍA

La primera causa de anafilaxia en niños son los alimentos seguido de los fármacos⁸. Otras causas menos frecuentes

Tabla 1. Criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia

La anafilaxia es altamente probable cuando se cumple cualquiera de los tres criterios siguientes:

- **Criterio 1.** Inicio súbito de la enfermedad (minutos o pocas horas), con afectación de piel y/o mucosas y al menos uno de los siguientes síntomas:
 - Compromiso respiratorio (disnea, sibilancias, estridor; hipoxemia).
 - Disminución de la tensión arterial sistólica o síntomas asociados de hipoperfusión (síncope, hipotonía, incontinencia).
- **Criterio 2.** Dos o más de los siguientes síntomas que ocurren rápidamente después de la exposición a un alérgeno:
 - Afectación de piel y mucosas (urticaria, enrojecimiento-picor; angioedema).
 - Compromiso respiratorio.
 - Disminución de la tensión arterial sistólica o síntomas asociados de hipoperfusión.
 - Síntomas gastrointestinales persistentes (dolor abdominal, vómitos).
- **Criterio 3.** Disminución de la tensión arterial sistólica tras la exposición a un alérgeno conocido:
 - Lactantes de 1-12 meses: tensión arterial < 70 mmHg.
 - Niños de 1-10 años: tensión arterial < (70 mmHg + [edad en años × 2]).
 - Niños ≥ 11 años: tensión arterial sistólica < 90 mmHg o descenso del 30% de su tensión basal.

Tabla 2. Causas de anafilaxia en niños

- Alimentos: leche de vaca, huevo, frutos secos, legumbres, marisco, frutas.
- Fármacos: antibióticos (betalactámicos), antiinflamatorios no esteroideos, anestésicos.
- Picaduras de himenópteros: abejas, avispas.
- Inmunoterapia: extractos alérgicos.
- Látex.
- Vacunas infantiles.
- Medios de contraste radiológicos.
- Ejercicio.
- Idiopática.

son las picaduras de himenópteros (abeja, avispa), la administración de vacunas antialérgicas (inmunoterapia), la exposición al látex, etc. (tabla 2).

Los tipos de alimentos implicados en la anafilaxia dependerán de las zonas geográficas en la que nos encontremos. En Estados Unidos, el cacahuete es el alimento que con más frecuencia produce la anafilaxia, mientras que en Australia son el huevo y los productos lácteos, y en Europa el marisco y la leche.

CLÍNICA

Los síntomas pueden ocurrir en cualquier orden, aunque los cutáneos, que son los más habituales, suelen ser los que primero se manifiestan, seguidos por los síntomas respiratorios y cardiovasculares⁹. En ocasiones, los síntomas cutáneos pueden no estar presentes en el comienzo de la anafilaxia si la progresión es muy rápida, y hasta en un 18% de los casos pueden incluso estar ausentes¹⁰. No debemos olvidar que el *shock* cardiovascular puede ser la manifestación inicial de una anafilaxia. En la edad pediátrica, los síntomas respiratorios se observan con más frecuencia que en los adultos, lo cual puede deberse a que los alimentos, que son la causa principal de anafilaxia en niños, tienden a producir síntomas respiratorios, a diferencia de las picaduras de himenópteros y los fármacos, causas habituales de anafilaxia en adultos, que producen más manifestaciones cardiovasculares. Los problemas respiratorios suelen ser la causa de muerte por anafilaxia en niños, más que la afectación cardiovascular¹¹. Además, la existencia de un asma mal controlada es un factor de riesgo en la gravedad de la anafilaxia⁶.

En lactantes, el diagnóstico clínico es todavía más difícil, porque no pueden expresar muchos de los síntomas de la anafilaxia, como son el prurito, la sensación de muerte, la odinofagia etc., y otros, como por ejemplo las regurgitaciones o las heces blandas, los manifiestan de forma habitual niños normales sin esta enfermedad. En lactantes, frecuentemente es el primer episodio de anafilaxia por lo que si no tenemos un alto índice de sospecha puede pasarnos desapercibida¹².

En algunos casos, se pueden presentar reacciones bifásicas con recurrencia de la anafilaxia a las 8-12 horas del episodio inicial, ocurriendo más a menudo si se retrasa la administración de adrenalina o se requieren múltiples dosis en su tratamiento.

Dada la gran variabilidad de la sintomatología clínica de la anafilaxia, tiene gran interés disponer de un sistema de puntuación que sea útil para el diagnóstico y tratamiento, graduando la gravedad de la reacción. Para ello, la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) establece una clasificación de la gravedad de la anafilaxia¹³ (tabla 3).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la anafilaxia es fundamentalmente clínico y debe comenzar con una historia clínica breve y dirigida, ya que el tratamiento no puede demorarse. La historia debe incluir los antecedentes de anafilaxia previa, atopia, presencia de asma, ingesta de nuevos alimentos, medicaciones y picaduras de insectos. Es preciso saber que la anafilaxia puede ser la primera mani-

Tabla 3. Clasificación de la gravedad de la anafilaxia

Gravedad	Leve	Moderada	Grave
Cutánea	Prurito Enrojecimiento Urticaria Angioedema	Igual	Igual
Gastrointestinal	Prurito oral Edema labial Náuseas Vómitos Dolor abdominal	Igual + ↑ Vómitos ↑ Dolor abdominal Diarrea	Igual + Pérdida del control intestinal
Respiratoria	Rinitis Prurito faríngeo "Opresión" Asma leve	Igual + Disfonía Disfagia Estridor Asma moderada	igual + Cianosis Sat O ₂ < 92% Parada respiratoria
Cardiovascular	Taquicardia (> 150 lpm)	Igual	Hipotensión Arritmia Bradicardia Parada cardiorespiratoria
Neurológica	Ansiedad	Mareo Sensación de muerte inminente	Confusión Pérdida de conocimiento

Nota: los signos y síntomas en negrita indican la necesidad de administrar adrenalina.

festación de una reacción de hipersensibilidad, por lo que la falta de una historia alérgica previa no nos descarta el diagnóstico.

La triptasa es un mediador preformado que se encuentra en los mastocitos y en los basófilos. Estos últimos contienen menos triptasa y mucha más histamina que los mastocitos, que son rápidamente liberadas ante diversos estímulos iniciando el cuadro de la anafilaxia. La determinación en el laboratorio de este mediador puede ayudar al diagnóstico. Los niveles de triptasa alcanzan su pico 60-90 minutos después del comienzo de la anafilaxia, y se mantienen elevados hasta cinco horas después. La muestra para la cuantificación de la triptasa es sencilla de recoger y disponemos de sistemas comerciales automatizados de lectura (sistema UNICAP®) que miden la triptasa total.

Debe obtenerse entre 30 minutos y tres horas después del episodio, debiendo guardarse refrigerada hasta realizar su medición. Se consideran patológicas cifras superiores a 13,5 µg/l¹⁴. Su utilidad es bastante limitada, dado que en ocasiones los niveles detectados de triptasa se encuentran dentro de rangos normales. La sensibilidad de la prueba es muy baja, siendo de mayor utilidad realizar medidas seriadas y determinar el valor basal que el realizar una única medida. Una elevación del valor de la triptasa basal, fuera del evento anafiláctico, mayor de 20 µg/l nos obliga a descartar una mastocitosis subyacente. Desgraciadamente, la triptasa se eleva muy poco en la anafilaxia por alimentos, la principal causa de anafilaxia en niños, quizás por la mayor implicación en estos casos de las células basófilas que de los mastocitos, ya que almacenan menor cantidad de triptasa.

TRATAMIENTO

Como en todo paciente gravemente enfermo, el tratamiento de la anafilaxia comienza con una rápida evaluación y mantenimiento de la vía aérea, respiración y circulación. Si el niño cumple alguno de los tres criterios de anafilaxia antes mencionados, debe recibir inmediatamente adrenalina e, incluso, los pacientes que presentan síntomas sin cumplir estrictamente los criterios, pero con historia previa de anafilaxia, deben iniciar el tratamiento con adrenalina.

El retraso en la administración de adrenalina nos puede llevar a un grave compromiso respiratorio, colapso cardiovascular e incluso muerte¹⁵. Cualquier otro tratamiento en este momento debe considerarse secundario. Los tratamientos posteriores se aplican sobre la base de la respuesta clínica a la adrenalina. Un protocolo de actuación práctico puede ser el reflejado en la figura 1, tomada y modificada del "Position Paper" de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI)¹³. Merece la pena hacer las siguientes consideraciones:

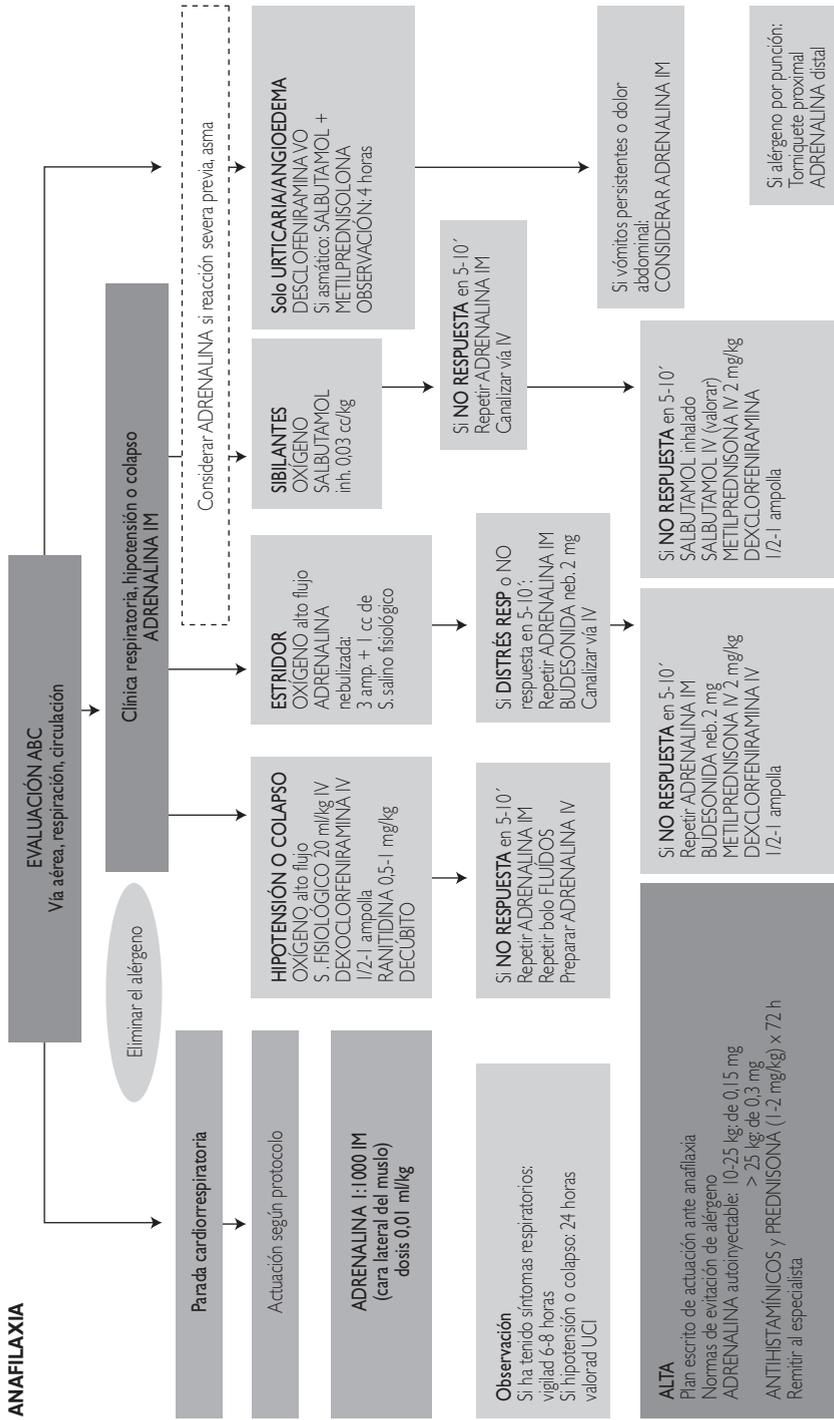
- La adrenalina es el fármaco de elección en el tratamiento de la anafilaxia, y debe administrarse lo más precozmente posible. No existe ninguna contraindicación absoluta para el uso de adrenalina en un niño con anafilaxia grave. La vía de administración de elección es la vía intramuscular, con la que se consiguen niveles en plasma más altos y más rápidamente que cuando se administra por vía subcutánea. La administración subcutánea de adrenalina no tiene ningún papel en el tratamiento de la anafilaxia. El lugar de inyección debe ser el músculo vasto externo en la zona anterolateral del muslo¹⁶. Dosis: 0,01 mg/kg (0,01 ml/kg) de la concentración 1:1000, hasta un máximo de 0,3-0,5 ml vía intramuscular. Si es necesario, puede repetirse cada 5-15 minutos¹⁷.
- Posición: el niño debe colocarse en decúbito supino.
- Fluidos: se debe administrar rápidamente una perfusión de cristaloides, en dosis de 20 cc/kg en 10-20 minutos. Si es necesario, puede repetirse hasta un máximo de 60 cc/kg.

- Oxígeno: todos los pacientes con anafilaxia deben recibir oxígeno con mascarillas de alto flujo (12-15 l/min), sobre todo si presentan síntomas respiratorios e hipotensión. Se instaurará monitorización continua de saturación de oxígeno.
- β_2 -agonista inhalado: la administración de broncodilatadores nebulizados, salbutamol, en dosis de 0,15 mg/kg (máximo 5 mg) en 3 o 4 cc de suero salino, es útil en el tratamiento del broncoespasmo de la anafilaxia, pero de ningún modo sustituyen a la adrenalina intramuscular^{7,13}.
- Antihistamínicos: no existe evidencia de su utilidad en la anafilaxia y su uso está basado únicamente en la tradición, recomendaciones de expertos y observaciones clínicas. Nunca su administración debe retrasar el empleo de la adrenalina. Representan una segunda línea de tratamiento.
- Corticoides: no deben utilizarse como primera línea de tratamiento de la anafilaxia. Su efectividad no está determinada en ningún ensayo clínico. Comienzo de acción lento en 4-6 horas, lo que los hace inútiles en el manejo de la fase aguda. Su uso puede prevenir la reacción bifásica, aunque no existe evidencia definitiva de ello.

Todos los pacientes que experimenten una reacción anafiláctica necesitan un periodo de observación hospitalaria, que será individualizado según las características del paciente, de la gravedad de la reacción, de las posibilidades de supervisión del niño y de la facilidad de acceso a los servicios de emergencias. Las reacciones bifásicas pueden ocurrir hasta en el 20% de los pacientes, generalmente en las primeras ocho horas pero en ocasiones tan tarde como a las 72 horas. En general, se recomienda un periodo de observación mínimo de ocho horas, que se ampliará hasta las 24 horas en los pacientes con cuadro clínico más grave, antecedentes de reacciones bifásicas y asma¹⁸. Si han precisado tratamiento con antihistamínicos y corticoides, deben mantenerlos por un mínimo de 48 a 72 horas.

Al alta, deben recibir instrucciones precisas sobre las medidas de evitación del alérgeno causante de su anafilaxia,

Figura 1. Tratamiento secuencial de las diferentes manifestaciones de la anafilaxia



Modificado de Alergy. 2007;62:857.

así como un plan de acción por escrito sobre la actuación en el caso de una nueva anafilaxia. Ningún niño será remitido a su domicilio sin instrucciones claras sobre el manejo de los dispositivos autoinyectores de adrenalina (tabla 4). Todos los pacientes deberán ser remitidos al especialista en Alergia Infantil para completar el estudio de su enfermedad.

En el tratamiento y seguimiento de los niños con anafilaxia se detectan una serie de errores, carencias y limitaciones tanto a nivel del personal médico como de los pacientes (tabla 5)^{19,21}. Su identificación nos permitirá establecer las acciones adecuadas para conseguir el tratamiento óptimo de esta enfermedad. Entre ellos, es importante destacar la **problemática que presentan los autoinyectores de adrenalina**, que se trata a continuación.

Problema de dosis fijas

En nuestro país están comercializados únicamente autoinyectores con dos tipos de dosis fijas: 0,3 mg y 0,15 mg de adrenalina. Solo a los niños con peso de 15 y 30 kg se les podría administrar la dosis recomendada de adrenalina. En el resto de rangos de pesos tendríamos los siguientes problemas:

A. Niños con peso < 10 kg:

- Dosis óptima: < 0,10 mg (0,01 ml/kg).

- No hay autoinyector disponible.

- Si empleamos el autoinyector de 0,15, administramos 1,5 veces la dosis recomendada.

- Alternativa: adrenalina precargada.

- Riesgo: dosis incorrecta, retraso en la administración.

- Evaluar el grado de sobredosis vs. habilidad para emplear jeringa.

B. Niños con peso = 20 kg:

- Dosis óptima: 0,20 mg (0,01 ml/kg).

- No hay autoinyector disponible.

- Si empleamos el autoinyector de 0,15 mg damos 1,3 veces menos la dosis recomendada.

- Si empleamos el autoinyector de 0,3 mg damos 1,5 veces más.

- Habitualmente, prescribir autoinyectores de 0,15 mg, pero si el paciente pesa > 20 kg y hay alto riesgo, se debe prescribir autoinyector de 0,3 mg.

C. Niños con peso = 25 kg:

Tabla 4. Indicaciones para la prescripción de autoinyectores de adrenalina

Indicaciones absolutas

- Reacciones previas cardiovasculares o respiratorias con alimentos, picaduras de insectos o látex.
- Anafilaxia inducida por ejercicio.
- Anafilaxia idiopática.
- Alergia alimentaria y asma grave.

Indicaciones relativas

- Reacciones importantes ante pequeñas cantidades de alimento.
- Reacciones a cacahuetses y frutos secos.
- Domicilio lejano de los servicios médicos.
- Alergia alimentaria en un adolescente.

Tabla 5. Carencias y limitaciones en el manejo de la anafilaxia**A. Personal sanitario**

1. Falta de conocimientos:
 - Sobre signos y síntomas de la enfermedad.
 - Sobre autoinyectores de adrenalina:
 - Cómo utilizarlos.
 - Dosis.
 - Vía de administración.
 - Falta de entrenamiento práctico del pediatra.
2. Errores en el tratamiento de la anafilaxia:
 - Escasa utilización de la adrenalina.
 - Retraso en la administración de la adrenalina.
3. Carencias en el seguimiento postanafilaxia:
 - Limitada prescripción de autoinyectores de adrenalina.
 - Falta de planes escritos de tratamiento de la anafilaxia.
 - No remisión al especialista en Alergia Pedlátrica.

B. Pacientes/comunidad

1. Falta de conocimientos:
 - Sobre signos y síntomas de la enfermedad.
 - Evitación de alérgenos.
 - Escaso material educativo.
 - Sobre autoinyectores de adrenalina:
 - Cómo utilizarlos.
 - Cuándo utilizarlos.
2. Errores en el tratamiento de la anafilaxia:

- Autoinyectores:
 - No disponibilidad del autoinyector en el momento de la reacción.
 - Falta de utilización a pesar de su disponibilidad.
 - Falta de planes escritos de tratamiento de la anafilaxia.
3. Carencias en la calidad de vida del niño anafiláctico y su entorno:
 - Restricciones y fobias sociales.
 - Ansiedad ante futuras reacciones.
 - Falta de conocimiento del riesgo de anafilaxia por las personas de su entorno.
 - Sentimiento de ser diferente.

C. Fármacos empleados en el tratamiento de la anafilaxia

1. Utilización de medicamentos, dosis y vías de administración no basados en evidencia científica.
2. Empleo de fármacos sin estudios realizados en niños.
3. Autoinyectores:
 - Dosis de 0,15 mg o 0,3 mg, con el riesgo de sobre- e infratratamiento.
 - Tamaño de aguja inadecuado para pacientes obesos.
 - Carencia de autoinyectores con una segunda dosis.
 - Problemas de seguridad en la manipulación de los autoinyectores.

- Dosis óptima: 0,25 mg (0,01 ml/kg).

- No hay autoinyector disponible.

- Si empleamos el autoinyector de 0,15 mg estamos administrando 1,7 veces menos la dosis recomendada.

- Si empleamos el autoinyector de 0,3 mg administramos 1,2 veces más lo recomendado.

- Habitualmente, prescribir autoinyectores de 0,3 mg

12% de los casos de anafilaxia pueden requerir una segunda dosis de adrenalina²².

Problema de la longitud de la aguja

La longitud de la aguja de los autoinyectores de 0,15 mg y 0,3 mg es de 12,7 mm y 15,8 mm, respectivamente. Se ha comprobado mediante diversas técnicas de imagen que la distancia desde la superficie externa de la pierna a la masa muscular del vasto puede ser mayor de lo que miden las agujas, sobre todo en niños obesos²³. Es posible que en estos pacientes, en el caso de que necesiten la administración de adrenalina por medio de un autoinyector, esta se realice de forma inadecuada en el tejido subcutáneo, con el consiguiente retraso en su absorción sistémica y el peligro que ello conlleva. Al ser la obesidad una enfermedad prevalente en nuestra sociedad, este es un problema nada desdeñable.

Problema de una única dosis

Los autoinyectores permiten la administración de una única dosis y, como hemos visto previamente, hasta un

Problemas de seguridad

Una vez que el autoinyector se ha disparado, la aguja queda visible y sin protección, lo que hace que exista la posibilidad de pinchazos accidentales²⁴.

Problemas de conservación

Las recomendaciones del fabricante indican que el autoinyector no puede congelarse ni refrigerarse, debiendo conservarse en un rango de temperaturas de 15 °C-30 °C, lo que en nuestro país entraña dificultades.

Problemas de caducidad

La caducidad actual de los autoinyectores es de 18 meses, lo que hace que deban ser frecuentemente renovados. El uso de autoinyectores caducados no es recomendable pero se ha comprobado la estabilidad de la adrenalina hasta muchos meses más allá de su fecha de caducidad. Si el contenido es turbio o se aprecian precipitados, debe desecharse.

En un futuro próximo, es de esperar que todas estas carencias en el conocimiento, diagnóstico y tratamiento de la anafilaxia se superen para conseguir realizar una atención adecuada del niño con anafilaxia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goleen DBK. What is anaphylaxis? *Curr Opin Allergy Immunol.* 2007;7:331-6.
2. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NK, 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;117:391-7.
3. Cardona V, Cabañes N, Chivato T, Guardia P, Fernández M, Freijó C y cols. Guía de Actuación en Anafilaxia: GALAXIA [fecha acceso 30/10/2010]. Disponible en <http://www.seicap.es/documentos/archivos/GALAXIA2009.pdf>
4. Cox L, Larenas-Linnemann D, Jockey R, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:569-74.
5. Lieberman P, Camargo CA, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology. Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:596-602.
6. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1016-8.
7. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121 Suppl 2:S402-7.
8. Lieberman P, Nickas RA, Oppenheimer J, Kemp S, Lang DM. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:477-80.e42.
9. Kobrynski L. Anaphylaxis. *Clin Ped Emerg Med.* 2007;8:110-6.
10. Braganza SC, Acworth JP, Mckinnon DRL, Peake JE, Brown AFT. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child.* 2006;91:159-63.
11. Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifschultz B. Fatal anaphylaxis: post-mortem findings and associated comorbid diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;119:1018-9.

12. Simons FER. Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved? *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:537-40.
13. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G *et al.* The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy.* 2007;62:857-71.
14. Sheikh A, ten Broek V, Brown SGA, Simons FER. H1-Antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy.* 2007;62:830-7.
15. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S161-81.
16. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:871-3.
17. Simons KJ, Simons FE. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10:354-61.
18. Lane RD, Bolte RG. Pediatric Anaphylaxis. *Pediatric Emergency Care.* 2007;23:49-56.
19. Kastner M, Harada L, Waserman S. Gaps in anaphylaxis management at the level of physicians, patients, and the community: a systematic review of the literature. *Allergy.* 2009;65:435-44.
20. Russell S, Monroe K, Losek J. Anaphylaxis Management in the Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emer Care.* 2010;26:71-6.
21. Waserman S, Chad Z, Francoeur MJ, P Small P, Stark D, Vander Leek TK *et al.* Management of anaphylaxis in primary care: Canadian expert consensus recommendations. *Allergy.* 2010;65:1082-92.
22. Rudders SA, Banerji A, Corel B, Clark S, Camargo CA. Multicenter study of repeat epinephrine treatments for food-Related anaphylaxis [fecha de acceso 21/12/2010]. Disponible en www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2009-2832
23. Stecher D, Bulloch B, Sales J, Schaefer C, Keahey L. Epinephrine auto-injectors: is needle length adequate for delivery of epinephrine intramuscularly? *Pediatrics.* 2009;124:65-70.
24. Simons FE, Edwards ES, Read EJ, Clark S, Liebelt E. Voluntarily reported unintentional injections from epinephrine auto-injectors. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:419-23.