



Iatreia
ISSN: 0121-0793
Universidad de Antioquia

Londoño, Julián; Raigosa, María; Vásquez, María; Sánchez, Jorge
Anafilaxia: estado del arte
Iatreia, vol. 31, núm. 2, 2018, Enero-Junio, pp. 166-179
Universidad de Antioquia

DOI: 10.17533/udea.iatreia.v31n2a05

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180555685005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

Anafilaxia: estado del arte

Julián Londoño¹, María Raigosa¹, María Vásquez¹, Jorge Sánchez^{2,3}

RESUMEN

La anafilaxia se define como una reacción de hipersensibilidad, sistémica, de instauración rápida y potencialmente fatal, con manifestaciones clínicas y severidad variable, que resulta de la liberación súbita de mediadores de mastocitos y basófilos. El diagnóstico de esta entidad es fundamentalmente clínico, basándose en los patrones de manifestación y la exposición a un posible detonante. Actualmente varios estudios indican deficiencias en la identificación y manejo de esta enfermedad, lo que genera un riesgo elevado de mortalidad.

En esta revisión presentamos puntos prácticos del manejo e identificamos las principales consideraciones a tener en cuenta en el primer nivel de atención.

PALABRAS CLAVE

Adrenalina; Alimentos; Alérgeno; Anafilaxia; Atopia; Epinefrina; Medicamentos

SUMMARY

Anaphylaxis: state of the art

Anaphylaxis is defined as a systemic, rapid onset, and potentially fatal hypersensitivity reaction, with variable clinical manifestations and severity resulting from the sudden release

¹ Médico, residente en alergología clínica. Grupo de Alergología Clínica y Experimental (GACE). IPS Universitaria, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Alergólogo Clínico - Inmunólogo. Profesor Grupo de Alergología Clínica y Experimental (GACE), IPS Universitaria, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Investigador asociado, Fundación para el Desarrollo de las Ciencias Médicas y Biológicas (FUNDEMEB). Cartagena, Colombia.

Correspondencia: Jorge Sánchez; jotamsc@yahoo.com

Recibido: septiembre 2 de 2017

Aceptado: diciembre 7 de 2017

Cómo citar: Londoño J, Raigosa M, Vásquez M, Sánchez J. Anafilaxia: estado del arte. Iatreia. 2018 Abr-Jun;31(2):166-179. DOI 10.17533/udea.iatreia.v31n2a05.

of mast cell and basophil mediators. The diagnosis of this entity is fundamentally clinical, based on the patterns of manifestation and the exposure to a possible trigger. Currently several studies indicate deficiencies in the identification and management of this disease, which generates an increase in mortality.

In this review we present practical points of management and identify the main considerations to be taken into account in the first level care.

KEY WORDS

Adrenaline; Allergen; Anaphylaxis; Atopy; Epinephrine; Food; Medications

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la anafilaxia constituye una causa frecuente de consulta en los servicios de urgencias que tiene consecuencias potencialmente fatales, por lo que es importante que el médico que realice la atención tenga conocimientos claros y suficientes sobre el manejo de esta condición. Existen guías de práctica clínica elaboradas con tal propósito (1, 2), sin embargo, en múltiples reportes internacionales se evidencia pobre conocimiento y adherencia a las mismas, encontrándose falencias en los conocimientos del personal de salud que trata esta condición.

Es objetivo de esta revisión hacer un recuento de algunos puntos relevantes del diagnóstico y manejo de esta condición, reforzar conceptos en los cuales se ha evidenciado falencias en la práctica clínica que dificultan la aplicación de las guías y realizar una actualización de la revisión publicada en el año 2000 por Cardona, et al (3).

DEFINICIONES

La anafilaxia se define como una reacción de hipersensibilidad, principalmente mediada por inmunoglobulina E (tipo I según clasificación de Gell & Coombs), sistémica, de instauración rápida y potencialmente fatal (4-7), con mecanismos, manifestaciones clínicas y severidad variable que resulta de la liberación súbita de mediadores de mastocitos y basófilos

(8). El término “anafilaxia”, se acuñó como un opuesto al término “profilaxis”, por Charles Richet y Paul Portier en 1901, quienes pretendían inmunizar perros contra el veneno de la anémona de mar y lograron, por el contrario, aumentar la sensibilidad a este veneno, posterior a la reinyección del extracto del mismo (9). En la definición no se incluye la palabra choque, debido a que ésta no necesariamente está presente en todos los casos de anafilaxia.

El término “reacción anafilactoide” se refiere a un evento clínico similar, pero que no es mediado por inmunoglobulina E. En el 2003 la Organización Mundial de Alergia (WAO por sus siglas en inglés), sugiere que este último término sea abandonado y todos los eventos, independiente del mecanismo fisiopatológico, sean denominados episodios de anafilaxia, existiendo así otros mecanismos inmunológicos no IgE mediados como por ejemplo por IgG y mecanismos no inmunitarios, que podrían explicar también el cuadro (4).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia exacta de esta condición es desconocida, pero se estima que aproximadamente está entre 50 a 2000 episodios por cada 100.000 personas por año, según la población estudiada (10-13). La prevalencia de esta condición varía ampliamente, estimándose en 0,05 % a 5,1 % (14,15) a lo largo de la vida y varios estudios sugieren que se ha incrementado, particularmente en países desarrollados (14, 16-18). La mortalidad de esta condición es rara y se estima entre 0,33 y 3 muertes por 1.000.000 de personas al año (19-24), sin embargo, puede ser mayor en pacientes asmáticos, adolescentes y ancianos con comorbilidades (25, 26).

Los medicamentos, alimentos y las picaduras de insectos ocasionan la mayoría de los episodios, pero virtualmente cualquier sustancia capaz de inducir la degranulación sistémica de los mastocitos y basófilos puede producirla (27). Los factores desencadenantes varían con la edad: en niños, adolescentes y adultos jóvenes; la principal causa de anafilaxia son los alimentos, mientras que en pacientes de edad mediana y avanzada, las causas más comunes son los medicamentos y las picaduras de insectos (6, 27-30).

En muchos países, incluyendo a Colombia, no se conoce la epidemiología general de la anafilaxia, así

como tampoco el panorama del manejo que se tiene de esta patología. Sin embargo, algunos acercamientos permiten identificar las causas más frecuentes de alergia en la región del trópico, entre las cuales se describe reacciones a vegetales, frutas, mariscos y medicamentos (31-37), lo que resulta ser similar a las descripciones en Latinoamérica, donde las causas más frecuentes de anafilaxia son los alimentos (36,1 %), medicamentos (27,7 %) y picaduras de insectos (26,2 %) (38).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El diagnóstico de esta entidad es fundamentalmente clínico (27, 39). Las manifestaciones clínicas de la anafilaxia, varían ampliamente según los órganos implicados, estas pueden ocurrir hasta dos horas posteriores a la exposición al alérgeno detonante, pero por lo general, ocurre alrededor de 30 minutos después para la exposición por vía oral o incluso más temprano en el caso de aplicación parenteral de medicamentos o picadura por insectos (40). La urticaria, angioedema y el enrojecimiento de la piel, son las manifestaciones más comunes de la anafilaxia (12, 41), estas pueden estar ausentes en una anafilaxia rápidamente progresiva o en el contexto perioperatorio (27). En un estudio reciente que describe una cohorte de 2012 pacientes pediátricos y adultos con anafilaxia, la piel es el órgano más frecuentemente comprometido (84 %), seguido de síntomas cardiovasculares (72 %) y síntomas respiratorios (68 %) (42,43).

Los síntomas respiratorios suelen ser más frecuentes en los niños (39) e incluyen rinorrea, obstrucción nasal, disnea, tos y sibilancias. Las manifestaciones cardiovasculares son predominantes en los adultos (39) y son las principales responsables de las fatalidades durante las reacciones anafilácticas. El corazón representa tanto una fuente, como un blanco de los mediadores inmunológicos liberados durante reacciones alérgicas graves (41). Los mastocitos, que se encuentran presentes de manera abundante en este órgano, al activarse liberan mediadores que influyen en la función ventricular, el ritmo cardíaco y el tono de las arterias coronarias, ocasionando manifestaciones que incluyen hipotensión y shock, arritmias cardiacas, disfunción ventricular e infarto, este último conocido como síndrome de Kounis, el cual se define

como la concurrencia de síndrome coronario agudo y anafilaxia (44-47).

En cuanto a los síntomas gastrointestinales, tales como dolor abdominal, vómito o diarrea, se ha reportado que están presentes hasta en 45 % de los episodios de anafilaxia. Menos frecuente se mencionan manifestaciones neurológicas como cefalea, acúfenos, vértigo, relajación de esfínteres, convulsiones y pérdida del estado de conciencia (48).

La anafilaxia es definida como una reacción de instauración rápida, potencialmente fatal, posterior a la exposición a un agente probable y su curso clínico es impredecible en el tiempo, puede ir desde una reacción autolimitada, debido a mediadores endógenos compensatorios o bien progresar rápidamente a colapso cardiorrespiratorio y conducir a la muerte (24, 48). No hay factores que permitan predecir el curso de una reacción en cuanto a duración, gravedad o recurrencia (reacción bifásica).

La anafilaxia bifásica ocurre en 1 % a 20 % de casos de anafilaxia (49), la mayoría se presenta 8 horas posteriores a la remisión del primer episodio y sus manifestaciones clínicas pueden ser equivalentes o de mayor severidad que al inicio (50, 51). Se ha reportado que las reacciones anafilácticas prolongadas pueden durar desde 5 hasta 32 horas a partir de su inicio (50). La severidad de la fase inicial de una reacción anafiláctica no es predictiva para una reacción bifásica o prolongada, es por ello que los pacientes requieren monitorización durante varias horas después de la recuperación de la fase inicial; sin embargo, aún no hay un acuerdo generalizado en cuanto al tiempo de espera, siendo recomendado por algunas guías como la de la WAO un tiempo de 6 horas (1), mientras que otras sugieren al menos 24 horas.

De manera infrecuente, el inicio de las manifestaciones clínicas se retrasa hasta después de dos horas de la exposición al agente causal, conocida como anafilaxia retardada (52).

CAUSAS

Los alérgenos responsables de la anafilaxia varían con la edad, ocupación y pasatiempos (53). Los principales desencadenantes a nivel mundial son los alimentos, veneno de insectos y medicamentos (54).

En un estudio realizado en Alemania entre el 2008 y el 2010, mediante encuestas a médicos de varios servicios de emergencias, se reportaron en total 333 casos de anafilaxia, siendo los alimentos los alérgenos más comunes en niños y adultos jóvenes en un 46,2 %; de ellos, los frutos secos y productos animales fueron los más frecuentemente implicados, mientras que en los adultos mayores se encontró que los medicamentos son la principal causa de anafilaxia, con una frecuencia de un 31,2 %, los más comunes fueron los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), el metamizol y los antibióticos. Se encontró también que el veneno de insectos fue un desencadenante más común en adultos que en niños 20,4 % Vs. 7,7 % (43). Entre las poblaciones de riesgo, las picaduras de himenópteros son la causa de anafilaxia más frecuente en pacientes con mastocitosis, un trastorno proliferativo de progenitores hematopoyéticos de mastocitos, que conduce a una expansión y acumulación de un número excesivo de mastocitos en uno o más órganos. La prevalencia de anafilaxia ha sido reportada considerablemente mayor en estos pacientes, con respecto a la población general; la mayoría de los pacientes con mastocitosis sistémica se diagnostican durante el estudio de anafilaxia por picadura de himenópteros y a su vez, la mastocitosis sistémica se asocia con mayor riesgo de reacciones graves (55).

El registro europeo de anafilaxia en niños y adolescentes realizado entre 2007 y 2015, donde se identificaron 1970 pacientes menores de 18 años con anafilaxia, confirma que los alimentos son la principal causa de esta reacción alérgica severa en este grupo etario con una participación de 66 %, siendo los alimentos más importantes el huevo de gallina, la leche de vaca y las nueces (56). En los adultos, los alérgenos alimentarios más comunes son el trigo, el pescado y los mariscos (53). La inmunoterapia específica se ha reportado como un inductor de reacciones anafilácticas, sin embargo, se puede prevenir con la selección adecuada de pacientes y es el tratamiento de elección en los procesos alérgicos, incluso entre los pacientes con anafilaxia por insectos (43). Los informes de anafilaxia a animales peludos son extremadamente raros, con pocos casos reportados en la literatura, especialmente a caballo y gato (57). El látex es más comúnmente conocido como un alérgeno de contacto en el ámbito ocupacional, sin embargo se han documentando casos de anafilaxia por exposición al látex, ya sea

en el contexto peri-anestésico (58) o incluso por alimentos preparados con guantes de látex (59).

Algunas condiciones actúan como cofactores, disminuyendo el umbral de exposición al alérgeno necesaria para desencadenar anafilaxia estos son el ejercicio, etanol, los AINEs, infecciones agudas, estrés y estado peri-menstrual (54).

La anafilaxia idiopática se refiere a aquella sin una causa discernible después de realizar una evaluación diagnóstica apropiada. Una proporción significativa de casos de anafilaxia se clasifica como idiopática, entre 24 % hasta 59 % según la serie (60).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El diagnóstico de anafilaxia puede ser evidente en el contexto de un paciente con historia clara de exposición a un alérgeno, previo al inicio de los síntomas; de lo contrario, sus manifestaciones clínicas pueden superponerse con otras enfermedades sistémicas.

La reacción vaso-vagal representa el diagnóstico diferencial más común, en ella las manifestaciones cutáneas son palidez y frialdad, las manifestaciones del tracto respiratorio están ausentes, la presión arterial se encuentra normal o elevada y la frecuencia cardíaca disminuida, mientras que en la anafilaxia es infrecuente la bradicardia y parece estar relacionada con la picadura de himenópteros (50).

La urticaria aguda generalizada y el angioedema, pueden presentarse como manifestaciones de anafilaxia, o bien, presentarse como entidades aisladas. Estos hallazgos cutáneos son limitados a la piel y el tejido celular subcutáneo, sin compromiso de otros órganos o sistemas, pueden presentarse en el contexto de una reacción alérgica, infecciones o estímulos físicos (5, 6). Los pacientes con angioedema hereditario o adquirido, mediado por bradicinina, pueden tener compromiso de la lengua o laringe y pueden tener compromiso del tracto gastrointestinal, manifestándose como dolor abdominal (61), por lo anterior, debe incluirse dentro del diagnóstico diferencial de la anafilaxia.

En el diagnóstico diferencial hay que considerar 40 o más alternativas, algunas de ellas comunes en la práctica clínica, como una exacerbación de asma; otras

son infrecuentes, síndromes con excesos de histamina como mastocitosis sistémica, urticaria pigmentosa y quiste hidatídico; los denominados síndromes de restaurante, como sensibilidad al glutamato monosódico o a sulfitos y escombroidosis. Algunos síndromes que se manifiestan con rubor, incluyendo tumores carcinoides y menos frecuente el feocromocitoma (62).

Es importante tener en cuenta que en gran medida el diagnóstico diferencial está relacionado con la edad del paciente. En los lactantes se debe considerar la aspiración de cuerpo extraño, las malformaciones del tracto respiratorio o gastrointestinal y el síndrome de muerte súbita. En los adultos el infarto del miocardio,

embolismo pulmonar y accidente cerebrovascular, son consideraciones a tener en cuenta (48, 62, 63).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Existen criterios diagnósticos ampliamente aceptados para ayudar a identificar casos probables de anafilaxia (Tabla 1) (5). En un estudio retrospectivo donde se incluyeron 214 pacientes con diagnóstico de reacciones alérgicas o relacionados, estos criterios muestran una sensibilidad del 96,7 % y especificidad 82,4 % para el diagnóstico de esta entidad (64) por lo que se consideran útiles en el servicio de urgencias (9, 65, 66).

Tabla 1. Criterios de anafilaxia

La anafilaxia es muy probable cuando se cumple uno de los tres criterios siguientes:	
1.	Inicio agudo (minutos u horas) de un síndrome que afecta a la piel y/o mucosas (urticaria, eritema, flushing, edema) junto con al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none">• Compromiso respiratorio (disnea, sibilancias, estridor, ↓FEM, hipoxemia).• Disminución de la presión arterial o síntomas asociados de disfunción orgánica (hipotonía, síncope, incontinencia).
2.	Aparición rápida (minutos u horas) de dos o más de los siguientes síntomas tras la exposición a un alérgeno potencial para ese paciente: <ul style="list-style-type: none">• Afectación de piel y/o mucosas.• Compromiso respiratorio.• Disminución de la presión arterial o síntomas asociados de disfunción orgánica.• Síntomas gastrointestinales persistentes.
3.	Disminución de la presión arterial en minutos o algunas horas tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente: <ul style="list-style-type: none">• Lactantes y niños: presión arterial baja o descenso de PAS>30 %*• Adultos: PAS<90mmHg o descenso >30 % sobre la basal.

*La presión sistólica baja en niños se define como menor de 70 mm Hg de 1 a 12 meses de edad, menor de (70 mm Hg + [2 × edad]) de 1 a 10 años y menor de 90 mm Hg de 11 a 17 años.

AYUDAS DIAGNÓSTICAS

El diagnóstico de anafilaxia es eminentemente clínico. Sin embargo, en algunos pacientes el diagnóstico clínico se puede orientar, al igual que su causalidad, mediante diferentes pruebas, con el objetivo de que el/los desencadenante/s específicos puedan ser identificados y evitados y las recurrencias de anafilaxia prevenidas.

Triptasa sérica

La triptasa, localizada principalmente en los mastocitos y basófilos, se libera durante la activación de

estos, alcanzando un pico sérico a los 60 a 90 minutos después de ocurrida la degranulación, aunque sigue siendo detectable durante aproximadamente 5 horas (67). La medición sérica de la triptasa es la ayuda diagnóstica de anafilaxia más difundida en el mundo. Se considera que cuando está por encima del valor de referencia de laboratorio (por lo general >14mg/ml) orienta el diagnóstico (29, 68). Recientemente se ha estipulado que un aumento de 1,2 veces el valor basal más la suma de 2mg/L, tiene una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 78 %, 91 %, 98 % y 44 % respectivamente, para el diagnóstico de anafilaxia en el

contexto perioperatorio (69). Debe tenerse en cuenta que la triptasa sérica puede tener un aumento basal en las personas que padecen síndrome de activación mastocitaria, mastocitosis sistémica, enfermedad de Gaucher, leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico (70-73).

Otras pruebas como la medición de la prostaglandina D2 en orina (74), los niveles de histamina plasmática, el factor activador de plaquetas (*PAF* por sus siglas en inglés), parecen tener una buena sensibilidad y especificidad (75) pero su disponibilidad en los laboratorios clínicos locales es menos difundida.

IgE específica de alérgeno

Los niveles séricos de inmunoglobulina E específica de alérgeno (sIgE) o las pruebas cutáneas (SPT), se solicitan según el agente etiológico sospechado. Cuando al menos una de estas pruebas es positiva y la historia es compatible, el agente se define como susceptible de ser el causante de la reacción anafiláctica (65).

Las pruebas cutáneas deben ser realizadas con instrumentos y técnicas validadas, preferiblemente 3 a 4 semanas después del episodio anafiláctico, para permitir que los mastocitos recuperen la capacidad de liberar mediadores. Las pruebas *in vitro* pueden resultar falsamente negativas si la toma se realiza durante el período de resuscitación con líquidos debido a dilución de la IgE, por lo que se recomienda repetirla algunas semanas después del evento en caso de ser negativa (76, 77).

Pruebas de reto

Consisten en la administración de dosis incrementales del producto sospechoso, generalmente por vía oral, en donde se puede observar si se provoca una reacción alérgica similar a la referida por el paciente en el episodio de anafilaxia. Aunque no determina el mecanismo subyacente, se considera que es el procedimiento diagnóstico definitivo ya que demuestra la relación entre manifestación clínica y el producto ingerido (78, 79).

FISIOPATOLOGÍA

Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos de anafilaxia. Uno de ellos y el más importante es una

reacción dependiente de IgE en la cual ésta se une a su receptor de alta afinidad (Fc ϵ RI) presente en los mastocitos y basófilos, los que posteriormente liberan mediadores inflamatorios y citoquinas que permiten el aumento de la permeabilidad vascular y la contracción del músculo liso asociado a las manifestaciones clínicas de la anafilaxia. Otro mecanismo, independiente de IgE, involucra la unión de IgG y requiere proporcionalmente más cantidad de antígeno y anticuerpo que la vía dependiente de IgE. Se ha visto que estos dos mecanismos liberan factor activador de plaquetas (*PAF*), pero solo el mecanismo dependiente de IgE libera histamina (80). Aunque la anafilaxia IgG-dependiente no ha sido demostrada en humanos, los receptores IgG son capaces de activar los macrófagos para liberar *PAF* (81), el cual puede activar mastocitos *in vitro* (82).

La activación del mastocito humano vía el receptor Fc gamma I de alta afinidad de la IgG (Fc γ RI-IgG), constituye un nuevo paradigma. Este receptor normalmente es ocupado por IgG monomérica, por lo que no previene su activación por complejos inmunes de IgG, los que al tener mayor afinidad por el receptor, pueden desplazar la IgG monomérica y activar respuestas de hipersensibilidad (83, 84). Por otra parte, los complejos inmunes también activan el sistema de complemento, generando anafilotoxinas como C3a, la cual tiene un efecto directo en la activación del mastocito en ratas y líneas mastocitarias humanas tipo 1 (HMC-1) (85). El C3a ha demostrado un efecto sinérgico con la activación del Fc γ RI-IgG duplicando la liberación de β -hexosaminidasa (86). El efecto combinado de IgG y C3a resulta en una mayor activación mastocitaria, donde el estímulo de cada uno por separado no alcanzaría la liberación máxima de mediadores. Por ejemplo, se demostró en un modelo murino que el maní induce reacciones alérgicas severas por activación del complemento independiente de inmunoglobulinas, llevando a la producción de grandes cantidades de C3a, lo que potencia la respuesta IgE inducida por el mismo alérgeno, contribuyendo al desarrollo de las reacciones características de estos pacientes (87). En contraste, otros alérgenos como la leche o el huevo, tienen pobre capacidad de activar el complemento (87), lo que soporta la idea de que la gravedad de las reacciones no depende solo de la susceptibilidad de la persona (88) o de la presencia de un cofactor, sino también en las características intrínsecas del alérgeno (88, 89).

La activación del complemento en ausencia de formación de complejos inmunes se ha propuesto como mecanismo de reacciones de hipersensibilidad en algunos medicamentos que contienen el excipiente cremophor®, como el propofol y el paclitaxel. El cremophor® forma micelas con lípidos séricos y colesterol que podrían estimular la activación del complemento bajo condiciones fisiológicas (90). La activación del complemento conduce a la liberación de C3a, C5a y C5b-9, las cuales desencadenan la activación de mastocitos, basófilos y otras células mediante sus receptores específicos. Desde el punto de vista clínico, estas reacciones no pueden ser diferenciadas de las reacciones mediadas por IgE, pero tienen características específicas. La mayoría se presentan con la administración del primer tratamiento en pacientes que nunca habían sido expuestos a estos medicamentos y las reexposiciones están relacionadas a manifestaciones más leves o a no presentar reacciones. Este tipo de reacciones responden a la manipulación de la tasa de infusión y a la premedicación con corticosteroides y antihistamínicos (91).

Por otra parte, está la anafilaxia no inmunológica, en la cual los mastocitos y basófilos se pueden degranular sin la ayuda de las inmunoglobulinas. Ejemplos de este tipo de anafilaxia incluyen factores físicos como el calor o el frío, los opioides y la vancomicina, los que degranulan directamente los mastocitos (92).

Hay cofactores o factores potenciadores que explicarían porque en algunos casos los alérgenos no son capaces de inducir una reacción alérgica o inducen una reacción leve, mientras que en otros casos desencadenan reacciones graves. El 30 % de los casos de anafilaxia tienen implicados cofactores que modulan su presentación clínica. En presencia de estos, las reacciones alérgicas pueden desarrollarse con concentraciones inferiores de alérgeno o ser más grave que en ausencia de ellos. El ejercicio físico y los AINEs son cofactores reconocidos al igual que los estrógenos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los β-bloqueantes, los hipolipemiantes o el alcohol (93).

De este modo, los mecanismos que explican la anafilaxia son variados y complejos. Algunos de ellos pueden ser claves en el desarrollo de la anafilaxia, mientras que otros estarían únicamente modulando la gravedad de la reacción.

MANEJO

La epinefrina es el medicamento de elección para el manejo de esta entidad; la WAO ha propuesto el uso inmediato de este medicamento (26) en la cara lateral del muslo por vía intramuscular, una vez se presente cualquier manifestación cutánea asociada a algún otro síntoma sistémico, en presencia de una exposición conocida a un posible alérgeno, incluso en ausencia de compromiso de órganos vitales, con el fin de prevenir la progresión a una reacción más grave; la dosis de adrenalina debe repetirse en caso de ser necesario (Figura 1) (94).

La Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología (AAAAI) y el Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología (ACAAI), han establecido unos parámetros prácticos para el diagnóstico y manejo de anafilaxia en el servicio de urgencias, adicional al uso de adrenalina como medida de primera línea, en donde se recomienda posicionar al paciente en decúbito supino para prevenir o contrarrestar colapso circulatorio, administrar oxígeno a todos los pacientes independiente de su estado respiratorio, obtener niveles de triptasa sérica y suministrar líquidos endovenosos de manera agresiva en pacientes en estado de choque. A su vez recomiendan el empleo de glucagón en caso de no restaurar el estado hemodinámico con la adrenalina, especialmente en pacientes que usen betabloqueadores y el uso de beta-2 agonistas si existe broncoespasmo asociado.

Se establece el uso de antihistamínicos y esteroides únicamente como terapia adyuvante, pero no como sustituto de la adrenalina; se recomienda también vigilancia durante 4 a 8 horas, especialmente en pacientes con antecedente de reacciones bifásicas o antecedente de asma y por último recomiendan el suministro de adrenalina autoinyectable para administración en el contexto ambulatorio en caso de ser necesario (39).

Vale anotar que actualmente el uso de antihistamínicos, esteroides u otros medicamentos no hacen parte del protocolo de manejo y su aplicación no debe retrasar o reemplazar el uso de adrenalina (9, 95), dado que puede aumentarse la mortalidad. En caso de anafilaxia secundaria a picadura de himenópteros, el tratamiento con inmunoterapia específica a largo plazo constituye una medida efectiva y esencial para evitar nuevos episodios de anafilaxia. Igualmente, existe la posibilidad de realizar desensibilizaciones en caso de reacciones anafilácticas a medicamentos de primera línea, en los cuales no existen otras opciones de manejo (96).

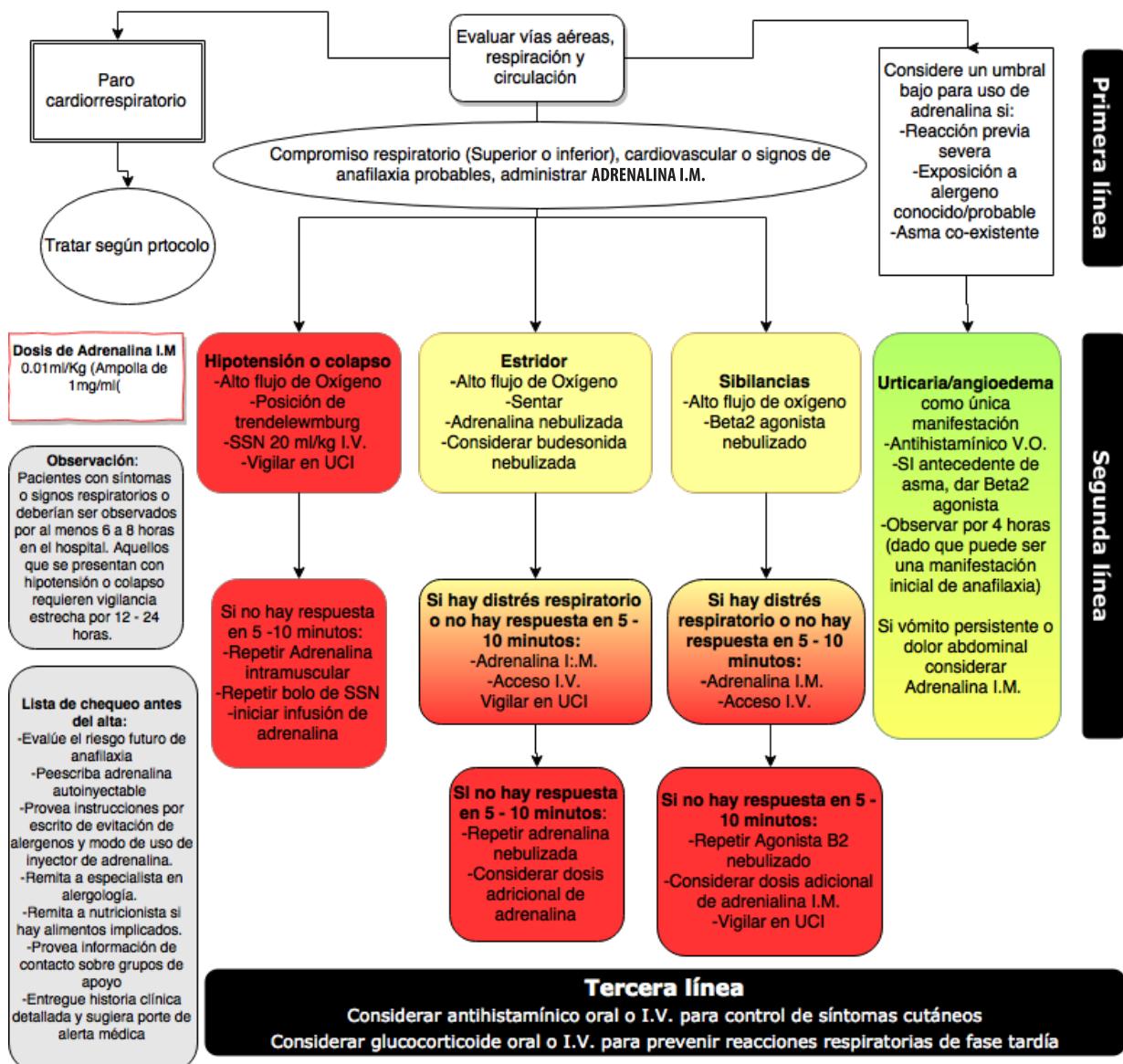


Figura 1. Ilustración esquemática del manejo inicial de la anafilaxia

Adaptado con permiso de Muraro A, Roberts G, Worm M, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2014 Aug;69(8):1026-45(40)

DISCUSIÓN

El conocimiento adecuado de los signos y síntomas clínicos de la anafilaxia, así como el tratamiento apropiado de esta condición permite evitar errores en el diagnóstico y manejo que podrían

acarrear desenlaces adversos en el paciente. Algunos estudios que evalúan el cuidado de los pacientes con anafilaxia, han demostrado deficiencias en el manejo de esta condición en los servicios de urgencias y se ha observado que los medicamentos con mayor frecuencia empleados son los

corticoides y antihistamínicos, más no la adrenalina que es el medicamento de primera elección (43, 97-99). Además, pueden existir algunas discrepancias entre el modo de clasificar la severidad de las reacciones, lo que podría llevar a tratamientos disímiles (100, 101).

Un estudio latinoamericano reciente reveló que en más del 50 % de los países de esta región no poseen guías de práctica clínica y que el uso de adrenalina es utilizado en menos del 50 % de los casos, y que los antihistamínicos y esteroides casi siempre son utilizados (102). En Colombia, a pesar de que existe una Guía de práctica Clínica avalada por el Ministerio de Protección Social (103), el uso de adrenalina, en casos de anafilaxia, se encuentra en alrededor del 60 % de los casos (102).

En un estudio de corte transversal, que pretendía evaluar los medicamentos más frecuentemente implicados en anafilaxia en 11 países de Latinoamérica y su manejo, se encontró que la epinefrina fue usada solamente en el 27 % de los casos de anafilaxia y es empleada con más frecuencia en caso de shock anafiláctico (31). En otro estudio americano de corte transversal, que se realizó por medio de una encuesta vía web a 1114 médicos pediatras del servicio de urgencias, 620 (56 %) completaron el estudio, la mayoría (93,5 %) identifican la epinefrina como el manejo de elección para anafilaxia, sin embargo, sólo el 66,9 % utiliza la vía intramuscular para su administración (104).

En Colombia, de 989 pacientes remitidos a un servicio de alergología con diagnóstico presuntivo de anafilaxia, solo el 12,1 % (120 pacientes) cumplían criterios de anafilaxia con indicación y formulación de epinefrina. De los pacientes formulados, sólo 10 (8,3 %) llevaba consigo la epinefrina, encontrándose que el resto de los pacientes no sabían cómo usarlo (49 %), presentaban dificultades para el acceso al medicamento (23 %) o temían su uso (12 %), entre otras causas (105).

Estos datos indican que a pesar de que existen guías de práctica clínica basadas en la evidencia vigentes en el mundo, su implementación dista de ser la ideal y por lo que se requieren medidas educativas para el personal de la salud que permitan el abordaje adecuado de esta condición.

CONCLUSIONES

Un diagnóstico acertado de la anafilaxia permitirá un manejo rápido y oportuno. Se considera necesaria la valoración por el especialista en alergología para aclarar mediante diversas pruebas, los agentes causales y diversas patologías subyacentes asociadas. La educación médica continuada, constituye una estrategia fundamental para consolidar y mantener los conocimientos necesarios para manejar la Anafilaxia.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simons FE, Arduoso 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(3):193-204. DOI 10.1159/000354543.
2. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014 Aug;69(8):1008-25. DOI 10.1111/all.12429.
3. Cardona R, Montoya F, Orrego JC, Salgado H, Montoya CJ. Anafilaxia. *Iatreia.* 2000;13(1):16-31.
4. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 May;113(5):832-6.
5. 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. *Ann Emerg Med.* 2006 Apr;47(4):373-80.
6. Simons FE, Arduoso LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Lefdford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011 Feb;4(2):13-37. DOI 10.1097/WOX.0b013e318211496c.

7. Siracusa A, Folletti I, Gerth van Wijk R, Jeebhay MF, Moscato G, Quirce S, et al. Occupational anaphylaxis--an EAACI task force consensus statement. *Allergy*. 2015 Feb;70(2):141-52. DOI 10.1111/all.12541.
8. Simons FE, Arduoso LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2014 May;7(1):9. DOI 10.1186/1939-4551-7-9.
9. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis--a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Nov;115(5):341-84. DOI 10.1016/j.anai.2015.07.019.
10. Simons FE, Peterson S, Black CD. Epinephrine dispensing patterns for an out-of-hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Oct;110(4):647-51.
11. Gupta R, Sheikh A, Strachan D, Anderson HR. Increasing hospital admissions for systemic allergic disorders in England: analysis of national admissions data. *BMJ*. 2003 Nov;327(7424):1142-3.
12. Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS, et al. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Mar;113(3):536-42.
13. Hefbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy*. 2004 Feb;34(2):285-90.
14. 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 Nov;97(5):596-602.
15. Wood RA, Camargo CA Jr, 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 Feb;133(2):461-7. DOI 10.1016/j.jaci.2013.08.016.
16. Tanno LK, Ganem F, Demoly P, Toscano CM, Bierenbach AL. Undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil due to difficult coding under the ICD-10. *Allergy*. 2012 Jun;67(6):783-9. DOI 10.1111/j.1398-9995.2012.02829.x.
17. Koplin JJ, Martin PE, Allen KJ. An update on epidemiology of anaphylaxis in children and adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;11(5):492-6. DOI 10.1097/ACI.0b013e32834a41a1.
18. Vale S, Smith J, Said M, Mullins RJ, Loh R. ASCIA guidelines for prevention of anaphylaxis in schools, pre-schools and childcare: 2015 update. *J Paediatr Child Health*. 2015 Oct;51(10):949-54. DOI 10.1111/jpc.12962.
19. Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy*. 2011 Jan;66(1):1-14. DOI 10.1111/j.1398-9995.2010.02422.x.
20. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Feb;123(2):434-42. DOI 10.1016/j.jaci.2008.10.049.
21. Tang ML, Osborne N, Allen K. Epidemiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;9(4):351-6. DOI 10.1097/ACI.0b013e32832db95a.
22. Clark S, Camargo CA Jr. Epidemiology of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007 May;27(2):145-63, v.
23. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy*. 2005 Apr;60(4):443-51.
24. Simons FE. Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):367-77.
25. Pumphrey RS. Fatal anaphylaxis in the UK, 1992-2001. *Novartis Found Symp*. 2004;257:116-28; discussion 128-32, 157-60, 276-85.
26. Smith PK, Hourihane JO, Lieberman P. Risk multipliers for severe food anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2015 Nov 24;8(1):30. DOI 10.1186/s40413-015-0081-0.
27. Moore LE, Kemp AM, Kemp SF. Recognition, treatment, and prevention of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015 May;35(2):363-74. DOI 10.1016/j.iac.2015.01.006.
28. Bernardo WM, Pastorino AC, Solé D, di Gesu GMS, Tebyriça JN, Bernd LAG, et al. Atualização em anafilaxia: diagnóstico. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(2):112. DOI 10.1016/j.ramb.2013.01.001.

- 29 Srivastava S, Huissoon AP, Barrett V, Hackett S, Dorrain S, Cooke MW, et al. Systemic reactions and anaphylaxis with an acute serum tryptase $\geq 14 \mu\text{g/L}$: retrospective characterisation of aetiology, severity and adherence to National Institute of Health and Care Excellence (NICE) guidelines for serial tryptase measurements and specialist referral. *J Clin Pathol*. 2014 Jul;67(7):614-9. DOI 10.1136/jclinpath-2013-202005.
30. Tejedor-Alonso M A, 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; quiz follow 174-5.
31. Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Sánchez-Borges M, Ensiña LF, Arias-Cruz A, Gómez M, et al. Drug-Induced Anaphylaxis in Latin American Countries. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 Sep-Oct;3(5):780-8. DOI 10.1016/j.jaip.2015.05.012.
32. Múnica M, Gómez L, Puerta L. El camarón como una fuente de alérgenos. *Biomédica* [Internet]. 2013;33(2). Disponible en: <https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/795/2207>
33. Sánchez J, Sánchez A. Epidemiology of food allergy in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015 Mar-Apr;43(2):185-95. DOI 10.1016/j.aller.2013.07.001.
34. Marrugo J, Hernández L, Villalba V. Prevalence of self-reported food allergy in Cartagena (Colombia) population. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008 Nov-Dec;36(6):320-4.
35. Berrío Valencia MI, Valencia MIB. Anafilaxia perioperatoria. *Rev Bras Anestesiol*. 2015;65(4):292-7. DOI 10.1016/j.bjanes.2014.09.002.
36. Sole D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosario NA, Arduoso LR, et al. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA). *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(6):943-7.
37. Jares EJ, Sánchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensiña LF, Arias-Cruz A, Gómez M, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Sep;113(3):282-9. DOI 10.1016/j.anai.2014.06.019.
38. Caraballo L, Zakzuk J, Lee BW, Acevedo N, Soh JV, Sánchez-Borges M, et al. Particularities of allergy in the Tropics. *World Allergy Organ J*. 2016 Jun;9:20. DOI 10.1186/s40413-016-0110-7.
39. Campbell RL, Li JT, Nicklas RA, Sadosty AT; Members of the Joint Task Force; Practice Parameter Workgroup. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Dec;113(6):599-608. DOI 10.1016/j.anai.2014.10.007.
40. 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 Aug;69(8):1026-45. DOI 10.1111/all.12437.
41. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Aug;114(2):371-6.
42. Worm M, Edenhofer G, Ruëff F, Scherer K, Pföhler C, Mahler V, et al. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy*. 2012 May;67(5):691-8. DOI 10.1111/j.1398-9995.2012.02795.x.
43. Beyer K, Eckermann O, Hompes S, Grabenhenrich L, Worm M. Anaphylaxis in an emergency setting - elicitors, therapy and incidence of severe allergic reactions. *Allergy*. 2012 Nov;67(11):1451-6. DOI 10.1111/all.12012.
44. Triggiani M, Patella V, Staiano RI, Granata F, Marone G. Allergy and the cardiovascular system. *Clin Exp Immunol*. 2008 Sep;153 Suppl 1:7-11. DOI 10.1111/j.1365-2249.2008.03714.x.
45. Layritz CM, Hagel AF, Graf V, Reiser C, Klinghammer L, Ropers D, et al. Histamine in atrial fibrillation (AF)-is there any connection? Results from an unselected population. *Int J Cardiol*. 2014 Apr;172(3):e432-3. DOI 10.1016/j.ijcard.2013.12.185.
46. Abdelghany M, Shah S, Subedi R, Kozman H. In reply: Kounis syndrome: A review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome: Mastocytosis and post-mortem diagnosis. *Int J Cardiol*. 2017 Sep;242:39. DOI 10.1016/j.ijcard.2017.04.008.
47. Abdelghany M, Subedi R, Shah S, Kozman H. Kounis syndrome: A review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2017 Apr;232:1-4. DOI 10.1016/j.ijcard.2017.01.124.
48. Estelle F, Simons R. Anaphylaxis. In: Leung D, Sampson H, Geha R, Szeftler S. *Pediatric Allergy: Principles*

- and Practice. Ámsterdam: Elsevier Health Sciences; 2010. p. 650-63.
49. Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 Sep;95(3):217-26; quiz 226, 258.
 50. Oswalt ML, Kemp SF. Anaphylaxis: office management and prevention. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007 May;27(2):177-91, vi.
 51. Stark BJ, Sullivan TJ. Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1986 Jul;78(1 Pt 1):76-83.
 52. Commins SP, Jerath MR, Cox K, Erickson LD, Platts-Mills T. Delayed anaphylaxis to alpha-gal, an oligosaccharide in mammalian meat. *Allergol Int*. 2016 Jan;65(1):16-20. DOI 10.1016/j.alit.2015.10.001.
 53. Worm M, Babina M, Hompes S. Causes and risk factors for anaphylaxis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013 Jan;11(1):44-50. DOI 10.1111/j.1610-0387.2012.08045.x.
 54. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BV, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015 Oct;8(1):32. DOI 10.1186/s40413-015-0080-1.
 55. Schuch A, Brockow K. Mastocytosis and Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 Feb;37(1):153-164. DOI 10.1016/j.iac.2016.08.017.
 56. 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 Apr;137(4):1128-1137. e1. DOI 10.1016/j.jaci.2015.11.015.
 57. Cosme-Blanco W, López-Medina E, Morales-Bronner S, Blouin W, Hernandez-Trujillo V. Anaphylaxis to horses and epinephrine use: Increasing awareness among pediatric patients and families. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017 Sep;28(6):608-610. DOI 10.1111/pai.12753.
 58. McAleer PT, McNicol L, Rose MA. Perioperative anaphylaxis: progress, prevention and pholcodine policy. *Anaesth Intensive Care*. 2017 Mar;45(2):147-150.
 59. Nanagas VC, Baldwin JL, Karamched KR. Hidden Causes of Anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017 Jul;17(7):44. DOI 10.1007/s11882-017-0713-2.
 60. Fenny N, Grammer LC. Idiopathic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015 May;35(2):349-62. DOI 10.1016/j.iac.2015.01.004.
 61. Banerji A. Current treatment of hereditary angioedema: An update on clinical studies. *Allergy Asthma Proc*. 2010 Sep-Oct;31(5):398-406. DOI 10.2500/aap.2010.31.3387.
 62. Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ, Bochner BS, Golden DB, Finkelman FD, et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Jul;120(1 Suppl):S2-24.
 63. Bahna SL, Oldham JL. Munchausen stridor-a strong false alarm of anaphylaxis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014 Nov;6(6):577-9. DOI 10.4168/aaair.2014.6.6.577.
 64. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, Decker WW, Kanthalai AR, Bellolio MF, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar;129(3):748-52. DOI 10.1016/j.jaci.2011.09.030.
 65. Dibek Misirlioglu E, Vezir E, Toyran M, Capanoglu M, Guvenir H, Civelek E, et al. Clinical diagnosis and management of anaphylaxis in infancy. *Allergy Asthma Proc*. 2017 Jan;38(1):38-43. DOI 10.2500/aap.2017.38.4009.
 66. Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol*. 2015 May;135(5):1125-31. DOI 10.1016/j.jaci.2014.09.014.
 67. Castells MC, Irani AM, Schwartz LB. Evaluation of human peripheral blood leukocytes for mast cell tryptase. *J Immunol*. 1987 Apr;138(7):2184-9.
 68. Zilberstein J, McCurdy MT, Winters ME. Anaphylaxis. *J Emerg Med*. 2014 Aug;47(2):182-7. DOI 10.1016/j.jemermed.2014.04.018.
 69. Baretto RL, Beck S, Heslegrave J, Melchior C, Mohamed O, Ekbote A, et al. Validation of international consensus equation for acute serum total tryptase in mast cell activation: A perioperative perspective. *Allergy*. 2017 Dec;72(12):2031-4. DOI 10.1111/all.13226.
 70. Sperr WR, Mitterbauer M, Mitterbauer G, Kundt M, Jäger U, Lechner K, et al. Quantitation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia by tryptase monitoring identifies a group of patients with a high risk of relapse. *Clin Cancer Res*. 2005 Sep;11(18):6536-43.
 71. Wimazal F, Sperr WR, Horny HP, Carroll V, Binder BR, Fonatsch C, et al. Hyperfibrinolysis in a case of

- myelodysplastic syndrome with leukemic spread of mast cells. *Am J Hematol.* 1999 May;61(1):66-77.
72. Akin C. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Aug;140(2):349-355. DOI 10.1016/j.jaci.2017.06.007.
73. Schussler E, Yang A, Lyons JJ, Milner JD, Wang J. Persistent tryptase elevation in a patient with Gaucher disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Oct. pii: S2213-2198(17)30723-7. DOI 10.1016/j.jaip.2017.08.039.
74. Lieberman P. Repeated episodes of anaphylaxis with normal serum tryptase but elevated levels of urinary prostaglandin D2. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Sep-Oct;1(5):539-40. DOI 10.1016/j.jaip.2013.03.008.
75. Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Jan;131(1):144-9. DOI 10.1016/j.jaci.2012.08.016.
76. Greenberger PA, Lieberman P. Idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014 May-Jun;2(3):243-50; quiz 251. DOI 10.1016/j.jaip.2014.02.012.
77. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Sep;126(3):477-80.e1-42. DOI 10.1016/j.jaci.2010.06.022.
78. Arruda Chaves E. Pruebas diagnósticas en alergia y su utilidad clínica. *Rev Med Hered.* 2004 Abr-Jun;15(2):113.
79. Sampson HA. Immunologically mediated food allergy: the importance of food challenge procedures. *Ann Allergy.* 1988 Mar;60(3):262-9.
80. Khan BQ, Kemp SF. Pathophysiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011 Aug;11(4):319-25. DOI 10.1097/ACI.0b013e3283481ab6.
81. Finkelman FD. Anaphylaxis: lessons from mouse models. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Sep;120(3):506-15; quiz 516-7.
82. Kajiwara N, Sasaki T, Bradding P, Cruse G, Sagara H, Ohmori K, et al. Activation of human mast cells through the platelet-activating factor receptor. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 May;125(5):1137-1145.e6. DOI 10.1016/j.jaci.2010.01.056.
83. Mancardi DA, Albanesi M, Jönsson F, Iannascoli B, Van Rooijen N, Kang X, et al. The high-affinity human IgG receptor Fc γ RI (CD64) promotes IgG-mediated inflammation, anaphylaxis, and antitumor immunotherapy. *Blood.* 2013 Feb;121(9):1563-73. DOI 10.1182/blood-2012-07-442541.
84. Van der Poel CE, Spaapen RM, van de Winkel JG, Leusen JH. Functional characteristics of the high affinity IgG receptor, Fc γ RI. *J Immunol.* 2011 Mar;186(5):2699-704. DOI 10.4049/jimmunol.1003526.
85. Zwirner J, Götze O, Sieber A, Kapp A, Begemann G, Zuberbier T, et al. The human mast cell line HMC-1 binds and responds to C3a but not C3a(desArg). *Scand J Immunol.* 1998 Jan;47(1):19-24.
86. Woolhiser MR, Brockow K, Metcalfe DD. Activation of human mast cells by aggregated IgG through Fc γ RI: additive effects of C3a. *Clin Immunol.* 2004 Feb;110(2):172-80.
87. Khodoun 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 Feb;123(2):342-51. DOI 10.1016/j.jaci.2008.11.004.
88. Muñoz-Cano R, Pascal M, Bartra J, Picado C, Valero A, Kim DK, et al. Distinct transcriptome profiles differentiate nonsteroidal anti-inflammatory drug-dependent from nonsteroidal anti-inflammatory drug-independent food-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jan;137(1):137-46. DOI 10.1016/j.jaci.2015.05.042.
89. Wölbing F, Fischer J, Köberle M, Kaesler S, Biedermann T. About the role and underlying mechanisms of co-factors in anaphylaxis. *Allergy.* 2013 Sep;68(9):1085-92. DOI 10.1111/all.12193.
90. Szebeni J, Muggia FM, Alving CR. Complement activation by Cremophor EL as a possible contributor to hypersensitivity to paclitaxel: an in vitro study. *J Natl Cancer Inst.* 1998 Feb;90(4):300-6.
91. Szebeni J, Muggia F, Gabizon A, Barenholz Y. Activation of complement by therapeutic liposomes and other lipid excipient-based therapeutic products: prediction and prevention. *Adv Drug Deliv Rev.* 2011 Sep;63(12):1020-30. DOI 10.1016/j.addr.2011.06.017.
92. Brown S, Kemp S, Liberman P. Anaphylaxis. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks W, Busse WW, Holgate ST, Middleton's: Allergy principles and practice. Vol. 2. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 1237-59.
93. Muñoz-Cano R, Picado C, Valero A, Bartra J. Mechanisms of Anaphylaxis Beyond IgE. *J Investig Allergol*

- Clin Immunol. 2016;26(2):73-82; quiz 2p following 83. DOI 10.18176/jaci.0046.
94. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. J Allergy Clin Immunol. 2010 Mar;125(3):569-74, 574.e1-574.e7. DOI 10.1016/j.jaci.2009.10.060.
95. Cardona V. Guía de actuación en ANAFILAXIA: GALAXIA 2016 [Internet]. Madrid: Fundación SEAIC; 2016. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_556_galaxia_2016_SEAIC_compl.pdf
96. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. J Allergy Clin Immunol. 2017 Aug;140(2):321-33. DOI 10.1016/j.jaci.2017.06.012.
97. Wang J, Sicherer SH, Nowak-Wegrzyn A. Primary care physicians' approach to food-induced anaphylaxis: a survey. J Allergy Clin Immunol. 2004 Sep;114(3):689-91.
98. Fineman S, Dowling P, O'Rourke D. Allergists' self-reported adherence to anaphylaxis practice parameters and perceived barriers to care: an American College of Allergy, Asthma, and Immunology member survey. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 Dec;111(6):529-36. DOI 10.1016/j.anai.2013.09.026.
99. Krugman SD, Chiaramonte DR, Matsui EC. Diagnosis and management of food-induced anaphylaxis: a national survey of pediatricians. Pediatrics. 2006 Sep;118(3):e554-60.
100. Cox LS, Sanchez-Borges M, Lockey RF. World Allergy Organization Systemic Allergic Reaction Grading System: Is a Modification Needed? J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 Jan - Feb;5(1):58-62.e5. DOI 10.1016/j.jaip.2016.11.009.
101. Niggemann B, Beyer K. Time for a new grading system for allergic reactions? Allergy. 2016 Feb;71(2):135-6. DOI 10.1111/all.12765.
102. Cardona V, Álvarez-Perea A, Ansotegui IJ, Arias-Cruz A, González-Díaz SN, Latour-Staffeld P, et al. [Management of anaphylaxis in Latin America: current situation]. Rev Alerg Mex. 2017 Apr-Jun;64(2):171-7. Spanish.
103. Rodríguez HC. Anafilaxia. En: Guías para Manejo de Urgencias. Tomo I. 3^a ed. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2009. p. 485-89. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Gu%C3%ADa%20para%20manejo%20de%20urgencias%20-Tomo%20I.pdf>
104. Grossman SL, Baumann BM, Garcia Peña BM, Linares MY, Greenberg B, Hernandez-Trujillo VP. Anaphylaxis knowledge and practice preferences of pediatric emergency medicine physicians: a national survey. J Pediatr. 2013 Sep;163(3):841-6. DOI 10.1016/j.jpeds.2013.02.050.
105. Sánchez J. Anaphylaxis. How often patients carry epinephrine in real life? Rev Alerg Mex. 2013 Oct-Dec;60(4):168-71.

