

Reacción anafiláctica severa secundaria a la aplicación de la vacuna triple viral, Sarampión, Parotiditis y Rubeola (SPR)

María Imelda Toledo-Ramírez ¹
Ulises Reyes-Gómez ¹
Katy Lizeth Reyes-Hernández ¹
Diana Piedad Reyes-Hernández ¹
Ofelia Pérez-Pacheco ¹

Raúl Romero-Feregrino ²
Antonio Luévanos-Velázquez ³
Manuel Ulises Reyes-Hernández ¹
Gerardo López-Cruz ¹

RESUMEN

La anafilaxia es una condición potencialmente mortal que puede ocurrir por hipersensibilidad tipo 1; se presenta cuando un antígeno se une a la Immunoglobulina E (IgE) circulante, producida por una exposición previa, originando la activación y degranulación de los mastocitos y basófilos, que causa a su vez, la liberación de mediadores químicos.

Se reporta el caso de masculino de 6 años, quien tras la aplicación de la dosis de refuerzo de la vacuna triple viral presentó reacción anafiláctica severa, que ameritó intubación endotraqueal y apoyo ventilatorio. Los estudios de laboratorio reportaron inmunoglobulinas séricas normales incluyendo la IgE, lo que descartó una inmunodeficiencia congénita. Su evolución fue a la mejoría con manejo multidisciplinario.

Las reacciones anafilácticas severas, secundarias a la aplicación vacuna triple vírica son extremadamente raras y se atribuyen a la fracción de sarampión. La adrenalina es el fármaco más eficaz para el tratamiento de la anafilaxia por su capacidad de prevenir o revertir el broncospasmo y el colapso cardiovascular. Se requiere siempre una observación estrecha ante la aplicación de la vacuna triple viral y contar en todas las unidades con fármacos para uso inmediato ante reacciones severas.

Palabras clave: adrenalina, anafilaxia severa, triple viral, reacciones secundarias.

Fecha de recepción: 09/07/2017

Fecha de aceptación: 01/09/2017

1 Departamento de Pediatría e Investigación, Clínica Diana de especialidades, Oaxaca, Oaxaca.

2 Infectólogo Pediatra, Coordinador Médico Instituto para el Desarrollo Integral de la Salud, México.

3 Departamento de Infectología Pediátrica, Antiguo Hospital Civil, Guadalajara Jalisco México.

Correspondencia: Dr. Ulises Reyes Gómez. Dirección Médica Clínica, Diana de Especialidades, Símbolos Patrios # 747, Col. Reforma Agraria, Oaxaca. Correo electrónico: reyes_gu@yahoo.com, telefax (01951) 51-436-90.

ABSTRACT

Anaphylaxis is a life-threatening condition that can occur due to type 1 hypersensitivity. It occurs when an antigen is found in circulating IgE produced by previous exposure that results in the activation and degradation of mast cells and basophils, causing the release of chemical mediators.

We report a case of a 6-year-old boy who, after applying the booster dose of the MMR vaccine, presents a severe anaphylactic reaction that warrants endotracheal intubation and ventilatory support. In his laboratory studies, his immunoglobulins were reported to be normal in IgE, or that ruled out a congenital immunodeficiency, its evolution was to the improvement with the multidisciplinary management.

Anaphylactic reactions secondary to MMR are extremely rare and are attributed to the measles fraction. Adrenaline is the most effective drug for the treatment of anaphylaxis because of its ability to prevent or reverse bronchospasm and cardiovascular collapse. A close observation is always required regarding the application of the viral triple vaccine and counts in all the units with drugs for the immediate use of severe reactions.

Keywords: adrenaline, severe anaphylaxis, viral triple, secondary reactions.

INTRODUCCIÓN

La anafilaxia es una condición potencialmente mortal que puede ocurrir por hipersensibilidad tipo 1, se presenta cuando un antígeno se une a la IgE circulante producida por una exposición previa originando la activación y degranulación de los mastocitos y basófilos, lo que causa la liberación de mediadores químicos como histamina y otros factores vasoactivos y quimiotácticos.¹ La European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)² define la anafilaxia como una reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica, grave, de instauración rápida y potencialmente mortal.

Su incidencia se describe de 498/100 000 en todas las edades.³ Los alimentos causan, generalmente, la mayoría de estos eventos sobre todo: cacahuates, nueces, mariscos, huevo y leche; otras causas frecuentes en niños ocurre por picaduras de insectos como abejas, avispas y hormigas de fuego; también se da por medicamentos sobre todo antibióticos del tipo de la penicilina y las cefalosporinas. Los factores de riesgo son asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y antecedentes de alergia a alguna sustancia.⁴

Estudios publicados en los últimos 5 años revelan una incidencia de 50 a 112 episodios por 100.000 perso-

nas/año. Si se analiza por grupos de edad, en los niños de 0 a 4 años es tres veces mayor que en el resto, y la mayor frecuencia se observa en los dos primeros años de vida. La prevalencia se estima entre el 0.3% y el 5.1%. En los últimos 10-15 años se ha producido un incremento de cinco a siete veces en la admisión por anafilaxia en los hospitales, aunque la mortalidad ha permanecido estable.^{5,6} Las reacciones secundarias asociadas al uso de vacuna triple viral (VTV) descritas con más frecuencia son fiebre e inflamación en la zona de inyección. De todas las notificaciones la gran mayoría se clasifican como leves y en todos los casos la recuperación es completa. Reportamos el caso de preescolar quien tras la aplicación de la dosis de refuerzo de la vacuna triple vírica presentó reacción anafiláctica severa.

CASO CLÍNICO

Se trata de infante masculino de 6 años de edad con los siguientes antecedentes: inmunización completa para la edad, el día 12 de agosto 2016 a las 15:00 hrs se administró la vacuna SRP, aproximadamente con reacción 2 horas después presentando escalofrío e incremento de la temperatura, posteriormente astenia adinamia así como “movimientos anormales” a decir de la madre. No se tiene antecedente de la misma reacción en la primera dosis, esta fue aplicada en un centro de salud de su

comunidad en Miahuatlán Oaxaca. El cuadro clínico de inicio fue de fiebre súbita, hormigueo lingual, convulsiones tonicoclónicas, con dificultad para respirar y cianosis con periodos de apnea. Fue llevado a hospital de 2º nivel con Glasgow de 8, se realizó intubación con gran dificultad, el paciente presentaba en ese momento edema de cuello y erupción maculopapular parcial; se mantuvo en ventilación mecánica por espacio de 72 horas, y fue egresado por mejoría; se desconocen más datos en la hoja de referencia.

Cuatro días después fue atendido en nuestro servicio de urgencias por presentar, nuevamente dificultad respiratoria a su ingreso, con peso 20 kg talla 118 cms, Spo2 de 82%; se asistió con oxígeno con puntas nasales. Su frecuencia respiratoria era de 46 respiraciones por minuto, TA. 80/40 mmhg, frecuencia cardiaca de 138 por min, con desaturación que oscilaba entre 80 a 90% con quejido importante, febrícula de 37.7°C, mal estado general, inquieto, la tos era productiva y presentaba dificultad respiratoria con Silverman Andersen modificado de 4, en campos pulmonares con estertores bronquioalveolares bilaterales. Dicho cuadro lo había iniciado un día antes por la noche con quejido, mal estado general, dificultad respiratoria, sin apetito, inquieto, con fiebre no cuantificada. Por la mañana del día de su ingreso refieren los padres que continuaba inapetente y con dificultad para respirar, tos productiva decaído y sin fuerzas a la deambulación. Fue traído en los brazos del padre.

En retrospectiva, al interrogatorio dirigido, la madre refirió que el niño presentaba hormigueo y ocasionalmente edema de labios cuando ingería huevo. Se inició manejo hospitalario, vía endovenosa con carga de cristaloides (solución salina al 0.9%) a 20 ml/k para 2 horas, con incremento de su presión arterial a 100/60mmhg. Se calcularon líquidos a 100 ml/k/día de solución mixta, nebulizaciones con salbutamol, oxígeno, hidrocortisona y una dosis de adrenalina intramuscular. La radiografía simple de tórax mostraba infiltrado parahiliar bilateral, sin consolidaciones. La citometría hemática reportó Hb de 12.8 gr/dl, leucocitos de 16,400 x mm³, bandas 5 %,

eosinófilos 2%, plaquetas de 280 000 x mm³. Proteína c reactiva 36 mg/l. Las inmunoglobulinas séricas se reportaron normales incluyendo la IgE y el cultivo faringotraqueal se reportó negativo a las 72 horas.

Su evolución fue a la mejoría egresándose asintomático 5 días después, con los siguientes signos vitales: TA 110-60 mm/hg, frecuencia cardiaca de 118x', FR 32x' T 37.5°C, Spo2 de 95%, campos pulmonares limpios. Se egresa con el diagnóstico de neumonía en mejoría, reacción anafiláctica a la vacuna triple viral. Desconocemos si el diagnóstico de neumonía fue de adquisición hospitalaria, esto por el antecedente de intubación endotraqueal en su primer ingreso. Por otro lado existe la posibilidad de que el cuadro pulmonar pudo ser el resultado de reacción de tipo inmunológico tipo reacción antígeno anticuerpo en respuesta a la aplicación del inmunógeno.⁷

DISCUSIÓN

Las anafilaxias se consideran graves cuando cursan con la presencia de cianosis, saturación O2 ≤ 92% (94% en niños), hipotensión, confusión, hipotonía, pérdida de conciencia, o incontinencia. Todos estos datos fueron referidos y presentó el paciente a su ingreso al primer hospital; de igual forma en su segundo ingreso presentó estos datos excepto la pérdida de conciencia. Por otra parte, las anafilaxias moderadas presentan signos o síntomas que sugieren afectación respiratoria, cardiovascular o gastrointestinal, como disnea, estridor, sibilancias, náuseas, vómitos, mareo, sudoración, opresión torácica, sensación de garganta ocupada o dolor abdominal. Las manifestaciones cutáneas (eritema, urticaria, angioedema) no se consideran criterios de gravedad⁸ en el cuadro 1 se resumen las guías de dos consensos de definición de acuerdo a datos clínicos, incluidos datos de agravamiento.⁹⁻¹¹

En una de las series más grandes de seguimiento sobre las reacciones secundarias tras la administración de la VTV (sarampión, paperas y rubeola) de 545.830 dosis fueron notificadas 96 sospechas de reacciones adversas (1,76 notificaciones/100.000 dosis), que incluyeron un

Cuadro 1. Criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia^(9,10)

1. La anafilaxia es muy probable cuando se cumple uno de los 3 siguientes criterios:

Inicio agudo (minutos a horas) de un síndrome que afecta a la piel y/o mucosas (por ejemplo, urticaria generalizada, prurito, eritema, “flushing” (sofoco), edema de labios, úvula o lengua), junto con al menos uno de los siguientes:

a. Compromiso respiratorio (por ejemplo, disnea, sibilancias, estridor, disminución del PEF, hipoxemia)

b. Disminución de la PA o síntomas asociados de disfunción orgánica (por ejemplo, hipotonía, síncope, incontinencia)

2. Aparición rápida (de minutos a algunas horas) de dos o más de los siguientes síntomas tras la exposición a un alérgeno potencial para ese paciente:

a. Afectación de piel y/o mucosas

b. Compromiso respiratorio

c. Disminución de la PA o síntomas asociados de disfunción orgánica

d. Síntomas gastrointestinales persistentes (por ejemplo, dolor abdominal cólico, vómitos)

3. Disminución de la PA en minutos o algunas horas tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente:

a. Lactantes y niños: PA baja o descenso superior al 30% de la PA sistólica

b. Adultos: PA sistólica inferior a 90mm Hg o descenso superior al 30% sobre la basal

PA: presión arterial; PEF: pico flujo espiratorio. PA sistólica baja en la infancia: menor de 70mm Hg de 1 mes a 1 año, menor de [70mm Hg+(2 x edad)] de uno a 10 años, y menor de 90mm Hg de 11 a 17 años.

total de 181 reacciones.¹² Es importante considerar riesgo-beneficio cuando se administra la triple viral, específicamente la porción de sarampión, que es la causante de la reacción anafiláctica. Estadísticamente uno de cada 10.000 infectados por sarampión muere.

A finales de los setenta, la Organización Mundial de la Salud (OMS) confirmaba más de 2,8 millones de muertes anuales por sarampión. Al iniciar las campañas de vacunación global, el número de muertos confirmados descendió a 158.000 por año. En España, en el 2004 solo se detectaron 2 casos de sarampión y en el 2011, a consecuencia de la caída de la vacunación más de 3.000, incluso con resultados de muerte. Pero los riesgos del sarampión van más allá, de hecho una de cada mil personas afectadas por sarampión desarrollará encefalitis, y a un tercio les dejará graves secuelas intelectuales. Curiosamente el sarampión, o la meningitis producen un efecto neuroinflamatorio que puede tener todo tipo de consecuencias desastrosas, pero nunca se le ha relacionado con autismo.¹³

La vacuna SPR contiene virus atenuados de sarampión, rubéola y parotiditis. En México se recomien-

dan dos dosis. En este caso, la reacción severa se presentó en la segunda aplicación, por ello, de acuerdo a los lineamientos de la Academia Americana de Pediatría (AAP),¹⁴ cuando se tiene duda de que un cuadro anafiláctico se presente en reactivación es mejor aplicar adrenalina; es conveniente, así mismo, aplicar de más que de menos, pues estos cuadros pueden rápidamente progresar hasta considerarse altamente mortales.

En este caso se tuvo una buena respuesta, aunado al uso de esteroides parenterales que tienen una acción tardía (más de 2 horas). Los eventos adversos graves reportados son poco frecuentes. Al revisar la literatura mexicana, los casos mortales y severos documentados han sido a otros biológicos (23 valente y BCG esta última en un paciente con inmunodeficiencia congénita), sin embargo, se concluyó que en el caso de niños con antecedentes familiares de inmunodeficiencia, se debe posponer la vacunación con BCG hasta determinar su estado inmunológico.

Debido a que las complicaciones graves asociadas a la vacunación con BCG son en extremo raras, este riesgo es superado por la ventaja de prevenir las formas

graves de la enfermedad tuberculosa, fundamentalmente en países donde la tuberculosis es endémica.¹⁵ En cuanto al tiempo de aparición de las reacciones secundarias a los biológicos, las más graves comienzan en los primeros 10 minutos; la anafilaxia es la reacción mortal en potencia si no se maneja oportunamente con adrenalina y reanimación cardiopulmonar avanzada.¹⁶

La alergia al huevo es una de las alergias alimentarias más frecuentes durante la niñez, junto con la alergia a la leche de vaca. Se estima que entre 1,3 y 1,5% de los niños, y el 0,2% de adultos son alérgicos al huevo.¹⁷ La vacuna triple viral ha sido asociada con diversas efectos adversos, que incluyen crisis convulsivas febriles, fiebre, púrpura trombocitopénica, anafilaxia y, posiblemente, artritis/artralgia.¹⁸ El presente caso presentó la mayoría de estos efectos adversos. Lo raro es que se ha demostrado que la vacuna es segura y eficaz, y las reacciones anafilácticas son aisladas, con una tasa de 1.5-1.8 eventos por 1 millón de dosis.

Si bien se ha informado que la vacuna triple viral es segura para los pacientes con alergia al huevo, algunos tuvieron anafilaxia después de su administración. Se ha analizado la administración de vacunas que contienen huevo, a pacientes con alergia a este alimento, y se corroboró que es segura. Actualmente la recomendación aceptada es que la vacuna debe administrarse bajo supervisión médica, no obstante, algunos pacientes tienen anafilaxia después de recibirla, aunque se piensa que esta reacción se puede deber a otros componentes de la vacuna, como a una gelatina que se utiliza como estabilizador. Dentro de los diversos efectos adversos reportados, se ha asociado la fiebre y crisis convulsivas entre 7 a 10 días posteriores a la vacunación, con púrpura trombocitopénica y ataxia entre los días 14 a 28 posteriores a la vacunación.¹⁷⁻¹⁹

La recomendación aceptada en la actualidad es que la vacuna triple viral debe administrarse en una sola dosis y bajo supervisión médica en los pacientes con alergia al huevo. Si bien se ha informado que la vacuna es segura para estos pacientes, algunos tuvieron anafilaxia.

En general, la anafilaxia después de una vacunación previa se considera una contraindicación. La administración satisfactoria de la vacuna mediante el incremento gradual de la dosis a una paciente que tuvo anafilaxia después de una vacunación previa, para ello se realizaron pruebas intraepidérmicas e intradérmicas con la solución de la vacuna; el resultado de la prueba intradérmica fue positivo, por consiguiente, se administró la vacuna en cinco dosis en total. No se observaron inconvenientes después de la vacunación. Podría ocurrir anafilaxia después de la administración del biológico en los pacientes con alergia al huevo, como en nuestro paciente. Por lo tanto, la vacuna debe administrarse en un centro donde sea posible tratar la anafilaxia y donde los pacientes puedan permanecer bajo observación después de recibirla. Si se produce anafilaxia, la provocación gradual podría ser una opción para la administración de dosis futuras, se destaca que la vacuna podría administrarse en dosis divididas sin que se produzca una reacción, incluso en los pacientes con anafilaxia después de la vacunación.²⁰

En cuanto al tratamiento de cualquier reacción anafiláctica como piedra angular se considera a la adrenalina, que es el fármaco más eficaz. Es capaz de prevenir o revertir el broncospasmo y el colapso cardiovascular. Debe administrarse de forma precoz, ya que mejora la supervivencia. Presenta un inicio de acción rápido y una vida media corta con un estrecho margen terapéutico-tóxico.^{21,22} Sus mecanismos de acción son: aumentar la vasoconstricción y resistencia vascular periférica, inótropo y cronotropo positivo, disminuir el edema mucoso, broncodilatación, así como disminuir la liberación de mediadores de inflamación de mastocitos y basófilos. Sus efectos adversos leves son frecuentes y transitorios (pueden aparecer con dosis terapéuticas): inquietud, mareos, cefalea, palpitaciones, palidez y temblor.²³ La vía intramuscular (IM) es la de elección para administrar la adrenalina en el tratamiento inicial de la anafilaxia en cualquier situación. Se obtienen así unas concentraciones plasmáticas más rápidas y elevadas que la vía subcutánea. Presenta un mayor margen de seguridad que la adminis-

tración intravenosa (IV). El mejor sitio de administración es en la cara anterolateral del muslo. La vía IV solo debe ser aplicada por personal médico experimentado, en medio hospitalario y con estrecha monitorización cardíaca. Presenta un mayor riesgo de efectos adversos graves (taquiarritmias, isquemia miocárdica). Está indicada en pacientes que no responden a la inyección IM repetida de adrenalina y reposición de volumen, hipotensión grave refractaria y/o síntomas de shock. En los niños menores de 10 kg, se mantienen las indicaciones de la recomendación de 1998. Cada ampolla de adrenalina contiene una concentración de 1 mg/ml. La dosis correcta por kilogramo de peso es de 0,01 mg/kg. También se puede diluir 1/10 y usar una dosis de 0,1 ml por cada kilogramo de peso, lo que hace que la dosificación sea más fácilmente calculada y manejada para su administración.²⁴ Se debe administrar oxígeno de forma precoz, manteniendo una Sat O₂>95%, utilizando para ello mascarillas tipo Venturi a alto flujo (FIO₂ 50-100%, 10-15 l/min) para evitar el colapso de la vía aérea.

Todos los pacientes con reacción anafiláctica requieren la administración de fluidos de forma precoz debido al incremento de la permeabilidad vascular y la gran extravasación de plasma al espacio intersticial. Ante la persistencia de hipotensión tras la administración de adrenalina se asumirá que existe una depleción intravascular, debiéndose reponer volumen enérgicamente antes de repetir la dosis de adrenalina. La solución salina isotónica es de elección al inicio de la reposición. Fluidos: en los primeros instantes de una reacción anafiláctica, debido al incremento de la permeabilidad vascular y a la importante extravasación de plasma al espacio extravascular, debe canalizarse una vía venosa para poder infundir cantidades importantes de fluidos. Si tras la administración de adrenalina se objetiva hipotensión, se procederá a administrar un bolo de cristaloides, como suero salino fisiológico en dosis de 20 ml/kg a pasar en 10-20 minutos, que puede repetirse, si fuera preciso, hasta un máximo de 60 ml/kg. Si la tensión no mejora a pesar de estas medidas de expansión, se debe administrar una nueva dosis de adrenalina y soporte inotrópico con dopamina o noradrenalina.²⁵

Cuadro 2. Criterios de gravedad⁽²⁵⁾

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

La gravedad se basará en el sistema más afectado. Los síntomas y signos en negrita obligan a utilizar adrenalina.

Los antihistamínicos (anti-H1) constituyen la segunda línea de tratamiento de una reacción anafiláctica. Aunque son escasos los datos que demuestren su eficacia en la anafilaxia, son lógicas las razones para su utilización, ya que pueden contribuir a tratar algunas acciones de la histamina. Su utilización aislada es insuficiente como tratamiento de una anafilaxia.²⁶ Los corticosteroides pueden ser útiles para prevenir o acortar reacciones prolongadas. En el caso de asma asociada, el tratamiento precoz con corticosteroides es beneficioso tanto en adultos como en niños. No hay evidencia sobre la dosis óptima de hidrocortisona para tratamiento de anafilaxia.²⁷

CONCLUSIÓN

Las reacciones secundarias graves a la aplicación de la VTV son infrecuentes, pero siempre se requiere ante la aplicación de cualquier biológico, las precauciones estándar de conservación, transporte y técnica de aplicación. Así como tener cierta precaución en los sitios de vacunación para observar efectos inmediatos de la misma (estos pueden ocurrir dentro de los primeros minutos de su aplicación), además, contar con fármacos de esquema básico ante una eventualidad (adrenalina, hidrocortisona, antihistamínicos). Finalmente una forma de desensibilizar a pacientes en zona de riesgo para adquirir sarampión es realizar el esquema de desensibilización referido en el cuadro 3.

Cuadro 3. Esquema de Desensibilización a la VTV⁽²⁸⁾

Administrar la vacuna de manera gradual. Se administra el total de los 0,5 ml de la vacuna en dosis de 0,01 ml, 0,04 ml, 0,10 ml, 0,15 ml y 0,20 ml cada 20 minutos.

REFERENCIAS

1. Kwong KY, Maalouf N, Jones CA. Urticaria and angiodemea pathophysiology, diagnosis and treatment Pediatr Ann 1998; 27: 719-24.
2. Johansson GS, T. Bieber T, Dahl R, Friedmann SP, Lanier QB, Lockey RF. A revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of World Allergy Organization J. Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 832-6.
3. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. Allergy. 2013; 68:1353–61.
4. 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: 461–7.
5. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota A. report from the Rochester Epidemiology Project J Allergy Clin Inmunol 2008; 122: 280-4.
6. Kagy L, Blaiss MS. Anaphylaxis in children Pediatr Ann 1998; 27: 727-34.
7. Mejía EM, Suárez JT, Arreola A, Alonso D, Estrada A, Zamora CA. Y cols. Neumonitis por hipersensibilidad Neumología y Cirugía de Tórax 2007; 66(3): 115-23.
8. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann AP, Halken S, Lack G. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Allergy. 2007; 62: 857-71.

9. Cardona DV. Guía de actuación en anafilaxia Guideline for the management of anaphylaxis Grupo de trabajo de la Guía GALAXIA de actuación en anafilaxia △ Med Clin 2011; 136: 349-55 - DOI: 10.1016/j.medcli.2010.10.003
10. Sampson A, Muñoz FA, Campbell LR, Adkinson JrFN, Bock AS, Branum A. 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.
11. Echeverría ZL, del Olmo MR, Santana RC. Anafilaxia en Pediatría. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2013; 1: 63-80.
12. Pérez VS, Gutiérrez GM, Rodríguez GM, Díez DJ, Puig BJ, Gomar FJ, Alguacil RC. Sospecha de reacciones adversas a la vacuna triple vírica notificadas al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana An Pediatr (Barc). 2013;78(5):297---302.
13. <https://autismodiario.org/2013/05/14/autismo-vacunas-neuroinflamacion-toxicos-y-aspectos-relacionados/>
14. <https://www.healthychildren.org/English/health-issues/injuries-emergencies/Pages/How-to-Use-an-Epinephrine-Auto-Injector.aspx>
15. Macías PM, López CE, Cardoso HG, Barrón PR. Enfermedad diseminada fatal por vacuna BCG en un paciente con inmunodeficiencia combinada severa Acta Ped. Mex. 2006; 27(3): 145-50.
16. American Academy of Pediatrics Anafilaxia Medicina de emergencias pediátricas quinta edición al español. USA. 2015.p. 56-8.
17. Guía técnica Vacunación del niño alérgico Asturias España 2011-Klein NP, Lewis E, Fireman B, et al. Safety of Measles-containing vaccines in 1-year-old Children. Pediatrics 2015;135(2):e321-e329.
19. Mei ST, Ewe JT, Chee PH, et al. Measles-Mumps-Rubella vaccine for children with egg allergy: Is admission for inpatient vaccination necessary? Med J Malaya 2016;71(4):157-60.
20. Tuncela T , Sancaklib O, Ozdogrub E. Administración satisfactoria de la vacuna triple viral mediante una prueba de provocación gradual en una paciente con anafilaxia después de una vacunación previa Arch Argent Pediatr 2017;115(2):e89-e91 / e89
21. Sheikh A, Shehata YA, Brown SG, Simons FE. Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: cochrane systematic review. Allergy 2009;64(2):204-12.
22. Simons EF. First-aid treatment of anaphylaxis to food: Focus on epinephrine J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 837.
23. Brown AS. Cardiovascular aspects of anaphylaxis: implications for treatment and diagnosis Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2005; 5: 359.
24. Actualización en las recomendaciones del tratamiento del choque anafiláctico: novedades sobre el uso de adrenalina Arch Argent Pediatr 2015;113(1): 81-7.
25. Echeverría Zudaire LA, del Olmo de la Lama MR, Santana Rodríguez C. Anafilaxia en Pediatría. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2013;1:63-80.
26. Sheikh A, Broek TV, Brown GS, Simons FE. H(1)-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review Allergy 2007; 62: 830-7.
27. Rowe HB, C. Spooner C, Ducharme MF, Bretzlaaff AJ, Bota WG Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids Cochrane Database Syst Rev. 2001; 1: CD002178.