



Manejo de anafilaxia en pediatría

Management of anaphylaxis in pediatrics



¹Dra. Vivian Abarca Zúñiga

Clínica Marcial Fallas, San José, Costa Rica

id <https://orcid.org/0000-0002-2515-0238>

²Dr. Gustavo Piñar Sancho

Clínica Marcial Fallas, San José, Costa Rica

id <https://orcid.org/0000-0002-1164-5483>

RECIBIDO

03/03/2020

CORREGIDO

23/03/2020

ACEPTADO

01/04/2020

RESUMEN

La anafilaxia se define como una reacción alérgica grave de inicio rápido causada por la liberación repentina de mediadores de mastocitos en la circulación sistémica y que puede causar la muerte. La causa más común en los niños es la alergia alimentaria. El diagnóstico de anafilaxia se basa en criterios clínicos y el tratamiento médico de primera línea es la epinefrina intramuscular.

PALABRAS CLAVE: anafilaxia; hipersensibilidad; epinefrina; urticaria; histamina.

ABSTRACT

The anaphylaxis is defined as a serious allergic reaction that is rapid in onset caused by the sudden release of mast cell mediators into the systemic circulation and may cause death. The most common cause in children is the food allergy. The diagnosis of anaphylaxis is based on clinical criteria and the first line medical treatment is intramuscular epinephrine.

KEYWORDS: anaphylaxis; hypersensitivity; epinephrine; urticarial; histamine.

INTRODUCCIÓN

La anafilaxia es una de las situaciones agudas más graves en la práctica médica pediátrica (1). Se ha definido como una

reacción alérgica grave, de instauración rápida y potencialmente mortal (1,2). Años atrás no existía un acuerdo

específico en cuanto a la definición de anafilaxia de tal manera se hacía difícil su reconocimiento; recientemente se ha consensuado un conjunto de criterios con el fin de conseguir una definición clínicamente útil para facilitar su diagnóstico en la población adulta y pediátrica (2). El diagnóstico es fundamentalmente clínico y las manifestaciones suelen ser a nivel cutáneo, cardiovascular, respiratorio y gastrointestinal (3).

El artículo tipo revisión bibliográfica tiene como objetivo aportar información reciente y actualizada en cuanto a los criterios clínicos diagnósticos y el manejo de los pacientes pediátricos con anafilaxia en el servicio de emergencias.

MÉTODO

Para la elaboración del artículo tipo revisión se realizó la búsqueda de referencias bibliográficas que aportaran información reciente y actualizada del tema de interés. Se utilizaron 17 diferentes citas bibliográficas las cuales se encuentran en idioma español e inglés, los años de publicación de dichas referencias se encuentran entre el año 2011 y 2020. Las principales bases de datos empleadas para la búsqueda de los artículos fueron: Uptodate, PubMed y Scielo.

DEFINICIÓN

La anafilaxia se define como una reacción alérgica grave de instauración rápida y que puede llegar a ser potencialmente mortal (4,5). Desde el punto de vista clínico se trata de un síndrome complejo desencadenado por mecanismos inmunológicos y no

inmunológicos; con aparición de síntomas y signos secundarios a la liberación generalizada de mediadores de mastocitos y basófilos (6,7). Las manifestaciones clínicas se presentan a nivel cutáneo, respiratorio, cardiovascular y digestivo (7).

Recientemente se han consensuado un conjunto de criterios diagnósticos con el fin de conseguir una definición clínicamente útil, con estos criterios se consigue diagnosticar hasta el 95% de los casos de reacción anafiláctica (8).

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de la anafilaxia pediátrica es desconocida y probablemente esté subestimada, dado que los casos leves y moderados con frecuencia no se diagnostican correctamente. En la población general se estima una prevalencia del 0,05 al 2% (1). En los últimos años han aumentado los casos de anafilaxia a nivel hospitalario, sobre todo en niños menores de 3-4 años, adolescentes y adultos jóvenes (1,2).

La alergia alimentaria es la principal causa de anafilaxia en la población pediátrica, seguido por picaduras de himenópteros (abejas / avispas) y medicamentos (3,4). La mortalidad debida a esta reacción alérgica grave es poco frecuente, aunque dadas las dificultades en su reconocimiento y diagnóstico precoz es posible que no esté correctamente evaluada (1).

ETIOLOGÍA

Los desencadenantes de una anafilaxia varían con la edad y pueden provocar un episodio agudo por la activación de

distintos mecanismos inmunitarios y no inmunitarios (2).

La alergia alimentaria es la causa más común de anafilaxia en la población pediátrica (9). Los alimentos que más frecuentemente la desencadenan son: leche, huevo, pescado, mariscos, nueces y maní (9,10). La anafilaxia inducida por alimentos suele ocurrir habitualmente en la primera hora después del contacto con el alimento, normalmente por la ingestión del mismo de forma directa o inadvertida (1).

Otro de los desencadenantes de anafilaxia son los fármacos, típicamente antibióticos (especialmente antibióticos betalactámicos) y antiinflamatorios no esteroideos (11).

Otras causas menos frecuentes son las picaduras de himenópteros (abeja, avispa) y la exposición al látex (2). Las vacunas son un desencadenante sumamente raro con una tasa aproximada de aparición de anafilaxia en menos de un caso por millón de vacunas aplicadas (11).

PATOGENIA

La mayoría de los episodios anafilácticos tienen un mecanismo inmunológico dependiente de la inmunoglobulina IgE (8). En este mecanismo IgE - dependiente, debe haber una sensibilización previa ante el alérgeno para producir los anticuerpos específicos. En las futuras exposiciones ante el alérgeno sensibilizante la IgE se encarga de generar la activación de las células involucradas: basófilos y mastocitos con liberación de sustancias que biológicamente activas (histamina, tripsina, citocinas) encargadas de producir las manifestaciones alérgicas

en uno o varios órganos diana. La reacción anafiláctica dependiente de IgE es el cuadro característico inducido por los alimentos (2,5).

Los mecanismos independientes de IgE se dan secundario a una liberación directa de mediadores de los mastocitos, activación de la cascada del complemento, activación del sistema de la coagulación, cambios en el metabolismo del ácido araquidónico con producción de leucotrienos; cuadro característico inducido por la aspirina y los AINES (1).

FACTORES DE RIESGO

Se presentan varias condiciones clínicas y comorbilidades que se consideran factores de riesgo para desarrollar una reacción anafiláctica severa (11).

Entre los factores más importantes se encuentran: el asma, dermatitis atópica, eccema, mastocitosis; especialmente si hay afectación cutánea extensa o lesiones ampollosas y un nivel de triptasa basal elevado (12). La edad es un determinante importante sobre todo en los lactantes ya que la anafilaxia suele ser difícil de reconocer en estos pacientes porque se presentan con manifestaciones clínicas atípicas como: irritabilidad, llanto persistente, babeo o aumento de las secreciones, heces blandas, somnolencia; que son presentaciones clínicas que no despiertan una sospecha diagnóstica de anafilaxia (5,11). Las comorbilidades en los cuidadores o sus encargados ejemplo: depresión, disfunción cognitiva o uso de sedantes, etanol o drogas recreativas pueden desempeñar un papel en el fracaso para reconocer los

síntomas y signos de anafilaxia en los niños (11).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Debe sospecharse un cuadro anafiláctico cuando aparece de forma aguda (en minutos o pocas horas) un síndrome rápidamente progresivo que afecta a la piel y/o las mucosas y que se acompaña de compromiso respiratorio o circulatorio (7).

El comienzo de los síntomas puede variar dependiendo de la causa de la reacción; las reacciones por alérgenos ingeridos (alimentos o medicamentos vía oral) tienen un comienzo retardado desde minutos hasta algunas horas (2 horas aproximadamente) comparadas con las de los alérgenos inyectados (picaduras de insectos, medicamentos intravenosos o intramusculares) cuyas manifestaciones clínicas se suelen presentar de forma casi inmediata (4).

Las manifestaciones mucocutáneas ocurren hasta en el 90% de los casos e incluyen: urticaria generalizada, prurito, enrojecimiento, angioedema, edema periorbital e inyección conjuntival (8).

Los signos y síntomas respiratorios están presentes en 70% de los casos, incluyen: rinorrea, congestión nasal, estridor, sibilancias, tos seca persistente, disfonía y sensación de ocupación faríngea (4,8). Las manifestaciones gastrointestinales ocurren con menos frecuencia solo en el 45% de los episodios aproximadamente e incluyen: náuseas, vómitos, diarrea, disfagia, pirosis y dolor abdominal tipo cólico (8).

En cuanto a las manifestaciones cardiovasculares se observan en el 45% de los casos y se presentan signos y síntomas como: hipotonía, síncope,

incontinencia, mareos, taquicardia e hipotensión (8).

En los lactantes se presentan signos difíciles de interpretar como: cambios conductuales inespecíficos (llanto persistente, irritabilidad, quietud repentina), ronquera, babeo o aumento de las secreciones, heces blandas, adormecimiento, somnolencia (5).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la anafilaxia es fundamentalmente clínico sin embargo en algunos casos pueden ser de utilidad determinaciones de laboratorio. El diagnóstico es altamente probable si se presenta 1 de los 3 criterios clínicos diagnósticos (8,3):

Criterio 1

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

- Compromiso respiratorio (disnea, sibilancias, estridor, hipoxemia)
- Disminución de la presión arterial (PA) o síntomas asociados de disfunción orgánica (síncope, hipotonía, incontinencia)

Se debe tener en cuenta que la afectación cutánea está presente en hasta el 90% de los episodios anafilácticos (6).

Criterio 2

Dos o más de los siguientes signos que aparecen rápidamente (minutos u horas) tras la exposición a un alérgeno potencial para el niño:

- Afectación de piel y/o mucosas
- Compromiso respiratorio

- Disminución de la PA o síntomas asociados de disfunción orgánica
- Síntomas gastrointestinales persistentes (dolor abdominal, vómitos)

Criterio 3

Disminución de la PA tras la exposición a un alérgeno conocido para ese niño (minutos o algunas horas):

- Lactantes: PA sistólica <70 mmHg
- Niños 1-10 años: PA sistólica <70 mmHg + (edad años x2)
- Niños >10 años: PA sistólica <90 mmHg o descenso del 30% sobre la basal

Con los criterios clínicos mencionados previamente la anafilaxia es altamente probable cuando se presenta 1 de los 3 criterios clínicos (3,8). Un estudio publicado por Campbell et al en el 2012 demostró que los criterios diagnósticos establecidos desde el 2005/2006 por el Instituto de Alergias y Enfermedades Infecciosas y la Red de Alergias Alimentarias y Anafilaxia tienen una sensibilidad diagnóstica del 96,5% y una especificidad del 82,4% (6). Es importante considerar las características propias de cada edad. Los lactantes y los preescolares presentan peculiaridades que pueden dificultar su valoración diagnóstica (1).

Aunque el diagnóstico de anafilaxia es meramente clínico muchas veces puede ser respaldado retrospectivamente por la documentación de concentraciones elevadas en plasma de triptasa o histamina; aunque estas pruebas no están disponibles de inmediato para el médico tratante en el servicio de emergencias además no suelen estar

disponibles en todos los centros hospitalarios (8,13).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se realiza con cuadros que cursen con afectación cutánea, respiratoria o colapso cardiovascular (1,7). Entre los diagnósticos diferenciales más comunes se encuentran (2,5,8,11):

- Urticaria aguda: causada comúnmente por una infección viral o por un fármaco.
- Angioedema hereditario: es infrecuente que se presente en la infancia.
- Obstrucciones congénitas de la vía aérea superior e inferior, laringotraqueomalacia, anillo vascular.
- Obstrucciones agudas de la vía aérea como: croup, aspiración de cuerpo extraño, bronquiolitis, asma.
- Otras causas de síntomas gastrointestinales agudos como: síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, gastroenteritis infecciosa.
- Otras causas de descompensación cardiovascular: shock hipovolémico, shock cardiogénico y shock séptico.

MANEJO EN EL SERVICIO DE EMERGENCIAS

La anafilaxia es una urgencia médica que exige un diagnóstico, manejo y tratamiento inmediato (2). Se debe hacer hincapié en el reconocimiento precoz de la sintomatología inicial para establecer el tratamiento lo más rápido posible. La evaluación inicial básica en el servicio de

emergencias se debe centrar en el manejo de A (airway), B (breathing) y C (circulation) para evaluar la gravedad del caso (14). Sin dejar de lado la colocación del tratamiento de primera línea una vez identificada la reacción anafiláctica antes de cualquier medida brindada al paciente.

El paciente se debe colocar en posición cómoda en decúbito supino con las extremidades inferiores elevadas para favorecer el retorno venoso y así maximizar la perfusión de los órganos vitales (14). En caso de vómitos o dificultad respiratoria se debe colocar al paciente en posición de decúbito lateral o semiincorporado (2).

Tratamiento de primera línea

La epinefrina es el tratamiento de primera línea y se debe colocar rápidamente (14). Este fármaco posee efecto sobre los receptores α_1 ocasionando vasoconstricción periférica y por tanto previniendo la hipotensión, el edema y el shock; sobre los receptores β_1 posee efecto inotrópico y cronotrópico revirtiendo la hipotensión; y sobre los receptores β_2 revirtiendo el broncoespasmo (15).

No existen contraindicaciones absolutas que desaconsejen el uso de epinefrina en anafilaxia, incluso el retraso en su administración está considerado como el principal factor asociado a riesgo de fallecimiento de los pacientes (1).

Se administra a una dosis de 0.01 mg/kg (máximo 0.5 mg por dosis) intramuscular en la cara lateral del muslo (11). Esta dosis se puede repetir cada 5-15 minutos si no existiese respuesta o mejoría clínica. Aproximadamente entre un 12 y 36% de los casos requieren más de una dosis de epinefrina (15). Aquellos

pacientes que no respondan a varias dosis de epinefrina intramuscular, se puede requerir la administración de epinefrina por vía intravenosa; la dosis usual es de 0.1 a 1 mcg/kg/minuto administrada mediante bomba de infusión (14).

La epinefrina administrada en dosis terapéuticas por cualquier vía a menudo causa efectos farmacológicos que suelen ser transitorios y leves, entre los efectos secundarios más comunes se encuentran: ansiedad, inquietud, cefalea, mareos, palpitaciones, palidez y temblor (14). En raras ocasiones este fármaco puede conducir a arritmias cardíacas, angina, infarto agudo de miocardio, edema pulmonar, aumento repentino y agudo de la PA y hemorragia intracraneal (15).

Manejo de la vía aérea

Se debe evaluar la permeabilidad de la vía aérea para valorar la presencia y gravedad de una probable obstrucción de vía aérea superior. El personal médico debe estar preparado para la intubación temprana en caso de: estridor en aumento en cuestión de pocos minutos, edema significativo de la lengua y tejidos orofaríngeos (16). En una minoría de casos se puede requerir una cricotiroidotomía de emergencia para asegurar la vía aérea si el edema en vía aérea superior impide el acceso a la abertura glótica (14).

Todos los pacientes con anafilaxia deben recibir oxígeno suplementario independientemente de su situación respiratoria. Esta medida está considerada por algunas guías como la segunda intervención terapéutica más importante tras la administración de adrenalina (1). La administración de

oxígeno se recomienda mediante dispositivos de alto flujo y el objetivo es mantener una saturación de oxígeno por encima de 94-96% (14).

Administración de fluidos intravenosos

Se debe obtener acceso intravenoso (IV) en todos los pacientes, en los casos donde es imposible la canalización de vías periféricas se debe obtener un acceso intraóseo (IO). Muchos casos pueden presentar hipotensión refractaria a la epinefrina IM y su manejo se basa en una reanimación con líquidos de gran volumen (16). Los cristaloides (suero salino 0.9%) son de elección a una dosis de 20 ml/kg de peso cada 5-10 minutos, se puede repetir las dosis según la respuesta clínica hasta normalizar la PA o hasta corregir los signos de inestabilidad hemodinámica (1).

Tratamiento farmacológico

Los fármacos complementarios y de segunda línea a la epinefrina incluyen: antihistamínicos H1y H2, broncodilatadores y glucocorticoides (15). Ninguno de estos medicamentos debe usarse como tratamiento inicial o como tratamiento único, ya que no revierten la hipotensión e inestabilidad hemodinámica y no tienen efecto sobre la obstrucción de la vía aérea; por lo tanto no salvan la vida del paciente (14,15).

- **Antihistamínicos**

Los antihistamínicos son utilizados comúnmente en la anafilaxia, pero diferentes estudios demuestran que solo son eficaces para aliviar los síntomas cutáneos, por lo que su uso aislado resulta insuficiente (7,17). Los antihistamínicos H1 como la

difenhidramina o cetirizina alivian el prurito y la urticaria, estos fármacos deben de utilizarse en complemento con el tratamiento de primera línea y su uso se realiza siempre después de la administración de epinefrina (14).

El uso de antihistamínicos H2 como la ranitidina o famotidina administrado en conjunto con un antihistamínico H1 puede proporcionar un alivio adicional de la urticaria, sin embargo diferentes revisiones sistemáticas no han identificado ensayos controlados aleatorios que respalden el uso de estos agentes en la anafilaxia o la urticaria (17).

- **Broncodilatadores**

Los β_2 agonistas de acción corta (salbutamol) pueden ser administrados para revertir el broncoespasmo asociado a un cuadro anafiláctico que no responde inicialmente a adrenalina intramuscular (1). Como el resto de opciones terapéuticas es un tratamiento complementario a la epinefrina ya que no previenen ni alivian el edema de la mucosa en la vía aérea superior o el shock (16). La evidencia del uso de β_2 agonistas adrenérgicos en la anafilaxia se extraña de su uso de pacientes con asma aguda (14).

- **Glucocorticoides**

Estos fármacos se administran comúnmente en el tratamiento de la anafilaxia, aunque hay poca evidencia de un beneficio claro. El inicio de acción de los glucocorticoides requiere varias horas, por lo tanto, estos

medicamentos no alivian los síntomas iniciales de una reacción anafiláctica. Su uso radica en el potencial teórico de prevenir reacciones prolongadas que ocurren en algunos casos de anafilaxia, sin embargo este hecho no ha sido demostrado completamente en la práctica médica (1,14).

En ausencia de datos concluyentes o consenso el enfoque no es administrar glucocorticoides de forma rutinaria a pacientes que responden bien al tratamiento de primera línea. Además no existe evidencia de que los glucocorticoides sean dañinos en pacientes con anafilaxia y pueden ser beneficiosos para casos con síntomas graves que requieren hospitalización o para aquellos pacientes con asma conocida y broncoespasmo significativo (5).

ALTA HOSPITALARIA

Tras la resolución de la reacción anafiláctica, todos los niños deben permanecer en observación en un centro hospitalario un periodo mínimo de 4-8 horas en reacciones leves y hasta 12-24 horas los casos que presenten síntomas refractarios o reacciones graves (5).

Al cumplir el periodo de observación se recomienda en el alta hospitalaria lo siguiente:

- Educación al paciente y a sus cuidadores sobre los signos y síntomas de una reacción anafiláctica para re consultar en el servicio de emergencias.
- Tratamiento médico con antihistamínicos y corticosteroide oral durante 3 días.

- Todo paciente que haya sufrido de anafilaxia al egreso debe de ser referido a un especialista en alergología para el estudio y seguimiento del caso.
- Prescripción si está indicado y según cada centro hospitalario de autoinyectores de adrenalina (2 como mínimo).

CONCLUSIÓN

La anafilaxia es una urgencia médica caracterizada por una reacción alérgica de comienzo agudo y potencialmente mortal. La prevalencia está subestimada en la población pediátrica dado que los casos leves y moderados no se diagnostican correctamente debido a las manifestaciones inespecíficas y peculiaridades que se presentan en esta población.

Actualmente se utilizan un conjunto de criterios diagnósticos consensuados que consiguieron una definición clínicamente útil; con el uso de estos criterios además tomando en cuenta las manifestaciones clínicas por grupo de edad se consiguen diagnosticar hasta el 95% de los casos de anafilaxia. El tratamiento de primera línea y el único que ha demostrado disminuir la mortalidad en los casos de anafilaxia es el uso de epinefrina intramuscular en los primeros minutos desde el inicio de la sintomatología, por lo tanto el manejo adecuado está estrechamente relacionado con un diagnóstico temprano. Por tal motivo se recalca la importancia que el personal médico tenga el conocimiento y la competencia adecuada para el diagnóstico y manejo asertivo y oportuno los casos de anafilaxia pediátrica en el servicio de emergencias.

REFERENCIAS

1. Benito J, Sanchez C, Alvarado M, Arroabarren E, Guitart M, Vidorreta M. MANUAL DE ANAFILAXIA PEDIÁTRICA. Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica [Internet]. 2017 [cited 3 March 2020];. Available from: <http://www.seicap.es>
2. Echeverría L, del Olmo M, Santana C. ANAFILAXIA EN PEDIATRÍA. Asociación Española de Pediatría [Internet]. 2013 [cited 3 March 2020];1:63-80. Available from: <https://www.aeped.es/protocolos>
3. Greenhawt M, Gupta R, Meadows A, Pistiner M, Spergel J, Camargo C et al. Guiding Principles for the Recognition, Diagnosis, and Management of Infants with Anaphylaxis: An Expert Panel Consensus. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice [Internet]. 2019 [cited 3 March 2020];7(4):1148-1156. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.10.052>
4. Cheng A. Tratamiento de emergencia de anafilaxia en lactantes y niños. Paediatr Child Health [Internet]. 2012 [cited 3 March 2020];16(1):35-40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3043023/>
5. Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N. Nelson tratado de Pediatría. 20th ed. Barcelona, España: Elsevier España; 2016
6. Fustiñana A, Bonifacio P, Kohn G. Reconocimiento y manejo de la Anafilaxia en pediatría. Revista chilena de pediatría [Internet]. 2019 [cited 3 March 2020];90(1):44-51. Available from: <https://doi.org/10.32641/rchped.v90i1.839>
7. Cardona V, Cabañas N, Chivato T, Fernández M, Gangoiti I, Juliá J et al. Guía de actuación en ANAFILAXIA: 2016. Sociedad española de alergología e inmunología clínica [Internet]. 2016 [cited 3 March 2020];. Available from: <https://www.seaic.org/profesionales/galaxia>
8. Campbell R, Kelso J. Anaphylaxis: Acute diagnosis. UpToDate [Internet]. 2020 [cited 3 March 2020];. Available from: https://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-acute-diagnosis?search=anafilaxia%20ni%C3%B1os&source=search_result&selectedTitle=1~150&useage_type
9. Simons E, Ebisawa M, Sanchez M, Thong B, Worm M, Kase L et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. the World Allergy Organization Journal [Internet]. 2015 [cited 3 March 2020];28,8(1):1-16. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0080-1>
10. Kamdar T, Peterson S, Lau C, Saltoun C, Gupta R, Bryce P. Prevalence and characteristics of adult-onset food allergy. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice [Internet]. 2015 [cited 3 March 2020];3(1):114-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.07.007>
11. Sicherer S. Anaphylaxis in infants. UpToDate [Internet]. 2020 [cited 3 March 2020]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-in-infants?search=anafilaxia>

12. Alvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, Vañó-Galván S. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy* [Internet]. 2012 [cited 3 March 2020];67(6):813-21. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02812.x>
13. Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2013 [cited 3 March 2020];131(1):144-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.016>
14. Campbell R, Kelso J. Anaphylaxis: Emergency treatment. *UpToDate* [Internet]. 2020 [cited 3 March 2020];. Available from: https://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-emergency-treatment?search=anafilaxianiños&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage
15. Rudders S, Banerji A, Corel B, Camargo C, Clark S. Multicenter study of repeat epinephrine treatments for food-related anaphylaxis. *Pediatrics* [Internet]. 2010 [cited 3 March 2020];125(2):711-8. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2832>
16. Lieberman P, Nicklas R, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J et al. Anaphylaxis--a practice parameter update 2015. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* [Internet]. 2015 [cited 3 March 2020];115(5):341-84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.07.019>
17. Nurmatov U, Sheikh A, Simons F, Rhatigan E. H₂-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock: a systematic review. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* [Internet]. 2014 [cited 3 March 2020];112(2):126-31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.11.010>