



Viernes 5 de febrero de 2016

Taller:

Anafilaxia a través de casos clínicos

Ponentes/monitores:

- **María Teresa Guerra Pérez**
CS Jerez de la Frontera. Área de Gestión Norte de Cádiz. Grupo de Vías Respiratorias de la AEPap.
- **Manuel Praena Crespo**
CS La Candelaria. Sevilla. Grupo de Vías Respiratorias de la AEPap.

**Textos disponibles en
www.aepap.org**

¿Cómo citar este artículo?

Guerra Pérez MT, Praena Crespo M. Anafilaxia a través de casos clínicos. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2016. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2016. p. 337-46.

Anafilaxia a través de casos clínicos

María Teresa Guerra Pérez
*CS Jerez de la Frontera. Área de Gestión Norte de Cádiz.
Grupo de Vías Respiratorias de la AEPap
guerraperez.mariateresa@gmail.com*

Manuel Praena Crespo
CS La Candelaria. Sevilla. Grupo de Vías Respiratorias de la AEPap

RESUMEN

Reacción severa de hipersensibilidad generalizada o sistémica, potencialmente mortal, caracterizada por el rápido desarrollo de problemas de la vía aérea posiblemente letales, la respiración o de la circulación, generalmente acompañada de alteraciones de la piel y mucosas.

La causa más frecuente en la infancia es la alergia alimentaria (leche, huevo, frutos secos), seguida de antibióticos betalactámicos y en tercer lugar picaduras de himenópteros.

Los signos y síntomas de anafilaxia aparecen en las 2 primeras horas de la exposición al alérgeno, generalmente en los primeros 30 minutos en caso de alergia alimentaria y más precozmente en caso de medicamentos intravenosos o picaduras de himenópteros.

EL diagnóstico de la anafilaxia es fundamentalmente clínico y debe realizarse de manera precoz pues es una enfermedad potencialmente fatal que requiere un tratamiento inmediato. El diagnóstico de laboratorio se realizará mediante determinación de triptasa sérica.

La adrenalina intramuscular es el tratamiento de primera elección en una anafilaxia. No existen contraindicaciones para su uso dentro de una urgencia por anafilaxia. Hasta en un 35% pueden

necesitar una segunda dosis de adrenalina. Los corticoides y antihistamínicos deben ser considerados medicamentos de segunda elección.

Tras administración de adrenalina el paciente debe ser derivado a un servicio sanitario donde quedara en observación durante 6-8 horas si ha tenido síntomas respiratorios y 24 horas si presentó hipotensión o colapso.

El autoinyector de adrenalina es un dispositivo de fácil manejo recomendado en estas situaciones de emergencias, aunque exige un adiestramiento previo que deberá ser recordado en las sucesivas visitas.

DEFINICIÓN

La European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) define la anafilaxia como una reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica, grave que amenaza la vida. Anafilaxia es una reacción alérgica grave de instauración rápida y potencialmente mortal¹.

A pesar de que la primera descripción del cuadro hace ya 112 años por Portier and Richet y la gravedad de la patología, como hacen referencia todas sus definiciones, la anafilaxia está infra-reconocida, infra-publicada, infra-tratada y poco entendida.

En el último consenso internacional (ICON) sobre anafilaxia⁸ se hace mención concreta al término indicando que es preferible utilizar anafilaxia y no *shock* anafiláctico, pues no es necesario que este aparezca para diagnosticar anafilaxia. Igualmente se desaconsejan otros términos como reacción alérgica, reacción alérgica aguda, reacción alérgica mediada por IgE, reacción anafilactoide, etc.

En España en el año 2009 con el propósito de mejorar el conocimiento para el diagnóstico y tratamiento se elabora la guía Galaxia de actuación en anafilaxia; guía de consenso entre las sociedades de alergias y urgencias pediátricas y de adultos. Tras su estudio y divulgación podemos redefinir la anafilaxia como una reacción alérgica de comienzo agudo, potencialmente fatal, que afecta a más de dos órganos o sistemas. Con estos criterios clínicos se consigue diagnosticar el 95% de los casos de anafilaxia².

Figura 1. Causas de anafilaxia

	Adultos	Niños	Series españolas (incluyen población pediátrica)
Medicamentos, medios diagnósticos	18,1 - 62%	14 - 15%	46,7-62%
Alimentos	10,1% - 35%	57% - 73,1%	22,6% - 24,1%
Picadura insectos	8,6% - 58,8%	12%	8,6% - 13,9%
Otros	1% - 15%	1%	7,26% (incluye anafilaxia por látex)

Fuente: Marqués L, Baltasar MA, Granel C, Guspi R. Anafilaxia. En: Peláez A, Dávila JJ (eds.). Tratado de Alergología. Madrid: Ergon; 2007. p. 1633-56.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la anafilaxia está entre 0,5-2% de la población, con una mortalidad de alrededor de 0,05-1%³. No solo influye el desconocimiento de las actualizaciones en el diagnóstico también es importante la codificación que dificulta evaluar la prevalencia real. A pesar de que gran parte de las anafilaxias no son diagnosticadas la incidencia en los últimos años ha ido en aumento.

La alergia a alimentos es la causa más frecuente de anafilaxia en niños⁴, mientras que en adultos la causa más frecuente son los medicamentos y medios diagnósticos, seguido de los alimentos y en tercer lugar las picaduras de insectos (Fig. 1).

Los fármacos más frecuentemente implicados son antibióticos betalactámicos, antiinflamatorios no esteroideos, otros antiinfecciosos no betalactámicos y medios de contraste. En medio hospitalario el látex constituye una causa importante⁵.

En el estudio realizado en España Alergológica 2005 en cuanto a prevalencia de los alimentos el primer lugar es lo ocupado por el huevo, seguido de leche y frutos secos (Fig. 2)⁶.

Al realizar un desglose por edad, es la leche el primer alimento implicado en los niños de 0 a 2 años de vida, seguido del huevo y en edades posteriores estos alimentos descienden, aumentando el número de cuadros de anafilaxias desencadenadas por legumbres y frutos secos (Fig. 3)⁶.

En cuanto a los lugares de presentación, según Simons⁷, la mayoría de las reacciones (57%) se producen en el hogar, 21% al aire libre, 5% en restaurantes 3% consultas médicas, 4% hospitales y 1% en la escuela (Fig. 4).

Por todo ello son necesarios cambios y en todos los países se requiere que los profesionales de la sanidad, pacientes, cuidadores y resto de la población, reconozcan la anafilaxia como una situación grave de reacción alérgica o de hipersensibilidad, que puede causar la muerte, pudiendo ser de inicio súbito (minutos u horas)⁸.

DIAGNÓSTICO

Criterios clínicos

Son los más importantes para su diagnóstico pues se deben reconocer a la mayor brevedad para poder actuar

Figura 2. Alimentos causantes de alergia alimentaria

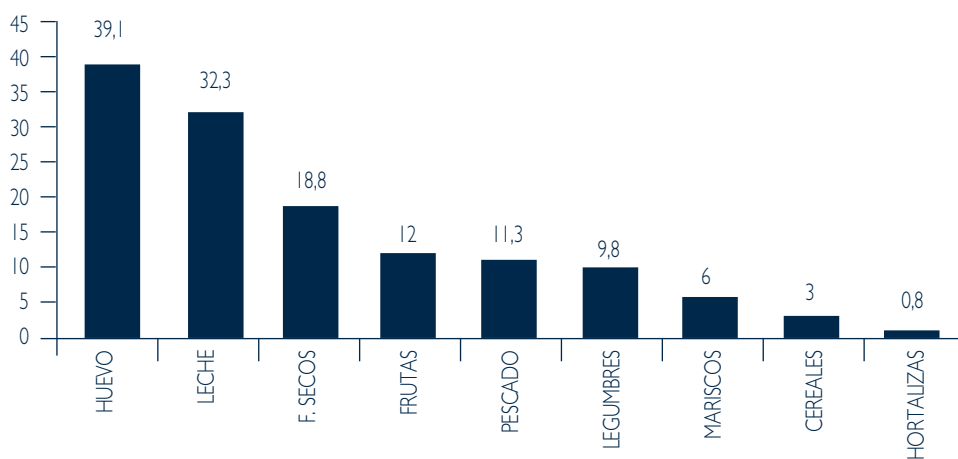
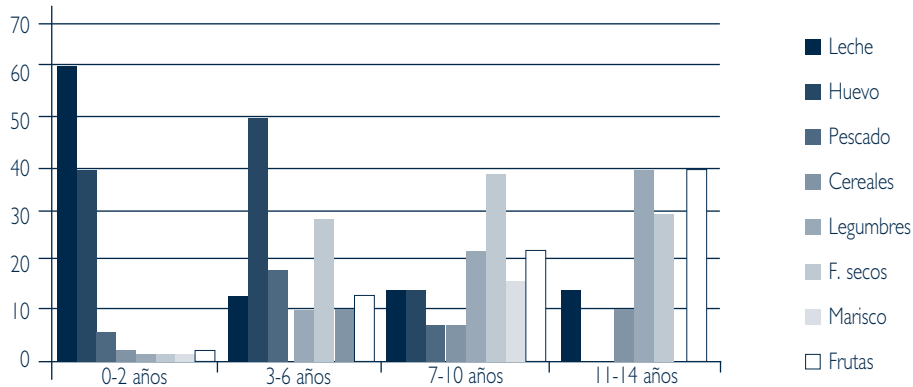


Figura 3. Desglose por edad de las alergias alimentarias en Alergológica 2005

Fuente: Fernández Rivas M. Food Allergy in Alergológica-2005. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19 Suppl 2:37-44.

en consecuencia, por ser un cuadro de instauración rápida. Se tomarán de la historia clínica previa, la anamnesis y exploración física (Tabla 1).

- Debemos sospechar anafilaxia cuando de forma aguda, en minutos o pocas horas, aparece un cuadro rápidamente progresivo que afecta a la piel y o mucosas y que se acompaña de un compromiso respiratorio y o circulatorio⁵. Un 80% de las anafilaxias cursan con sintomatología cutánea y son diagnosticadas en base a este criterio. Existen un 20% que cursan sin sintomatología cutánea y son más difíciles de identificar.

Figura 4. Lugar de presentación de anafilaxia distribuido por edades

Fig. 1 Age distribution and place of occurrence of anaphylaxis. Age class I: 0-2 years, class II: 3-5 years, class III: 6-8 years, class IV: 9-11 years, and class V: 12-14 years. Fam fr nb family, friends, neighbours

Fuente: Simons FE. Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2008;121 Suppl 2:S402-2.

Tabla 1. Criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia

La anafilaxia es muy probable cuando se cumple uno de los tres criterios siguientes:

1. Inicio agudo del síndrome: piel y/o mucosas (ej, urticaria generalizada, prurito, eritema, sofoco, edema labios, úvula o lengua) MÁS
 - a. Compromiso respiratorio (ej. disnea, sibilancias, estridor, hipoxemia) o
 - b. Disminución de la TA o síntomas asociados de disfunción orgánica (ej. hipotonía, incontinencia)
2. Aparición rápida de dos o más de los siguientes síntomas tras la exposición a un alérgeno potencial:
 - a. Afectación de piel y/o mucosas
 - b. Compromiso respiratorio
 - c. Disminución de la TA o síntomas asociados de disfunción orgánica
 - d. Síntomas gastrointestinales persistentes (ej. dolor abdominal cólico, vómitos)
3. Disminución de la TA en minutos o algunas horas tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente:
 - Lactantes y niños: descenso superior al 30% TAS* según edades
 - Adultos: TAS inferior 90 mm Hg o < 30% de la basal

*TA sistólica baja en la infancia: menor de 70 mmHg de 1 mes a 1 año, menor de (70 mmHg + (2 x edad)) de 1 a 10 años y menor de 90 mmHg de 11 a 17 años

Fuente: Cardona V, Cabañes N, Chivato T, Guardá P, Fernández M, Freijó C, et al. Guía de Actuación en Anafilaxia: GALAXIA.

- Un segundo criterio para diagnosticar anafilaxia sería la afectación de dos o más órganos o sistemas, tras la exposición a un alérgeno potencial o ya conocido para el paciente.

Se reserva el término de *shock* anafiláctico para cuando existe afectación cardiovascular.

Diagnóstico de laboratorio

En el laboratorio podremos medir la triptasa sérica que es un mediador preformado que se encuentra principalmente en los mastocitos y en menor cantidad en los basófilos. No es estable por lo que debemos hacer mediciones seriadas:

1. Tras la instauración del tratamiento.
2. A las 2 horas del comienzo de la crisis.
3. A las 24 horas.

Se recogerá en tubo vacío o con coagulante, indicado para obtención de suero. Se puede almacenar temporalmente en el frigorífico hasta el procesamiento de la muestra. Se considera la triptasa sérica elevada si la cifra es superior a 11,4 µg/l. La determinación de histamina tiene menor utilidad en el diagnóstico, por su rápido descenso y dificultad en la conservación de la muestra (Fig. 5).

Diagnóstico diferencial

Generalmente si existe exposición conocida a alérgeno y una reacción cutánea, el diagnóstico es más fácil que si estos no están presentes, o si se produce un colapso vascular aislado y no hay datos de la situación previa al incidente (Tabla 2).

TRATAMIENTO

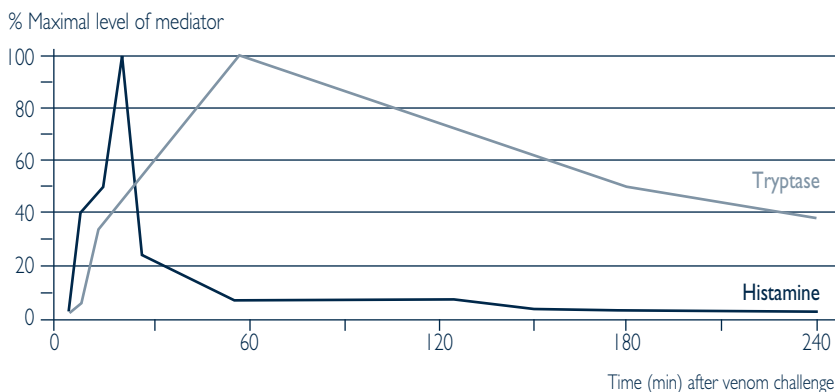
En el tratamiento de la anafilaxia el punto clave y fundamental es el reconocimiento precoz de los síntomas. Si cumple criterios diagnósticos debe recibir de forma inmediata adrenalina por vía intramuscular. Este tratamiento está indicado igualmente en pacientes de alto riesgo por historia de reacciones previas, aunque no se cumplan estrictamente los criterios diagnósticos¹.

Los instantes iniciales tras una reacción de anafilaxia son críticos, y si no son aprovechados convenientemente, el manejo y el pronóstico del paciente va a resultar mucho más complicado⁷.

Se procederá de la siguiente forma:

1. Abordaje inicial: reconocimiento precoz de los síntomas.
2. Posición del paciente: Trendelenburg.

Figura 5. Evolución de los niveles de triptasa sérica e histamina en la anafilaxia



3. Interrupción de la exposición al alérgeno: torniquete o retirada de alimento.

4. Administración de adrenalina: intramuscular.

Tras ello como en cualquier emergencia médica debemos valorar la permeabilidad de la vía aérea, respiración y estado cardiocirculatorio y solicitar ayuda.

Otras actuaciones a seguir son la monitorización de la tensión arterial, tomar la saturación de oxígeno.

Existe un 20% de casos donde esta primera reacción se sigue de un segundo brote que puede acontecer hasta entre las 8 y 12 horas de la reacción inicial, son las reacciones bifásicas.

Adrenalina

Es el fármaco de elección en el tratamiento de la anafilaxia y debe administrarse lo más precozmente posible^{9,12}. La

adrenalina salva vidas y no existe ninguna contraindicación para su uso en el niño con anafilaxia. La administración precoz está asociada a un mejor pronóstico. El resto de las medicaciones se han de considerar secundarias. No hay que esperar a que aparezcan signos de shock o fallo cardiovascular para administrar adrenalina¹¹.

Entre los años 2001 y 2006 se produjeron en EE. UU. 32 casos de muerte por anafilaxia, 11 en menores de 16 años, y de ellos en 5 casos no se administró adrenalina a tiempo, en 4 fue poco probable y en tan solo 2 de las muertes la adrenalina había sido administrada precozmente, concluyendo que en un 80 % de los casos la adrenalina fue administrada de manera tardía¹³.

La adrenalina tiene un inicio de acción rápido, un estrecho margen terapéutico y una vida media corta. Su efecto α -adrenérgico aumenta las resistencias periféricas, mejorando la hipotensión, aumentando el flujo coronario y reduciendo la urticaria y el angioedema. El efecto

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la anafilaxia

Urticaria /angioedema

- Urticaria idiopática
- Déficit de CI inhibitor hereditario o adquirido
- Angioedema por IECA

Enfermedades que simulan edema de la vía respiratoria alta

- Reacciones distónicas por metoclopramida, proclorperazina o antihistamínicos
- Reflujo esofágico agudo

Síndromes que cursan con eritema o flushing

- Carcinoma
- Post menopáusico
- Inducido por alcohol
- Carcinoma medular del tiroides

Síndromes neurológicos

- Epilepsia
- Accidente cerebrovascular

Otras causas de shock

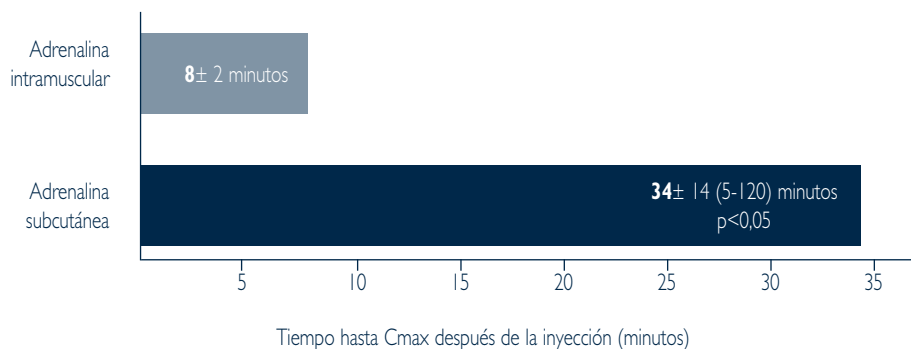
- Séptico, cardiogénico, hemorrágico

Distrés respiratorio agudo

- Asma
- Embolismo pulmonar agudo
- Crisis de pánico
- Globo histérico
- Laringoespasma
- Disfunción de las cuerdas vocales

Miscelánea

- Reacciones vasovagales
- Escombroidosis
- Síndrome del restaurante chino
- Sulfitos
- Enfermedad del suero
- Feocromocitoma
- Síndrome de hiperpermeabilidad capilar generalizado

Figura 6. Tiempo aproximado de los niveles efectivos de adrenalina según la administración subcutánea o intramuscular

β -adrenérgico produce broncodilatación, efecto cronotrópico e inotrópico positivo sobre el miocardio, e inhibición de la liberación de mediadores celulares desde mastocitos y basófilos.

La vía intramuscular es la vía de elección, dado que consigue concentraciones plasmáticas más rápidas y elevadas que la vía subcutánea, con un mayor margen de seguridad que la vía intravenosa (Fig. 6).

El lugar idóneo es la zona anterolateral del músculo vasto externo. La dosis recomendada es de 0,01 mg/kg de la ampolla de concentración 1/1000, hasta un máximo de 0,3 mg. Esta dosis puede repetirse a los 5-10 minutos si fuera preciso. La vía intravenosa debe reservarse para el medio hospitalario, bajo monitorización y vigilancia, preferentemente en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Broncodilatadores

En caso de presentarse sibilancias se usará salbutamol nebulizado a dosis de 0,15 mg/kg, hasta un máximo de 5 mg, diluidos en 3 ml de suero salino fisiológico o cuatro pulsaciones del dispositivo MDI. En ambos casos pueden repetirse cada 10-20 minutos. Si presenta una crisis asmática moderada o grave, añadir bromuro de ipatropio en dosis de 250 μ g en niños hasta de 40 kg de peso, y 500 μ g para pesos superiores.

Oxígeno

Se utilizarán mascarillas o cánulas nasales para administrar un flujo de oxígeno suficiente de para mantener saturación de oxígeno >95%.

Fluidos

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.

Corticoides

No son fármacos de primera elección. Se usará la hidrocortisona, por vía intramuscular o intravenosa lenta en dosis de 10-15 mg/kg cada seis horas (máximo 500 mg), o bien metilprednisolona en dosis de 1-2 mg/kg cada seis horas (máximo 50-100 mg).

Antihistamínicos

Son fármacos de segunda línea en el tratamiento de la anafilaxia. Tienen escaso efecto sobre la tensión arterial y un lento comienzo de acción. Resultan útiles para controlar el prurito, la urticaria y el angioedema. Se empleará la dexclorfeniramina en dosis de 0,15-0,30 mg/kg y dosis, hasta un máximo de 5 mg por dosis.

Glucagón

Se utilizará en pacientes que están tomando betabloqueantes.

Atropina

Se utilizará en caso de bradicardias prolongadas.

El paciente con anafilaxia puede progresar hacia una parada cardiorrespiratoria. En este caso, son signos de alarma el empeoramiento progresivo, distrés respiratorio (estridor, sibilancias, taquipnea, dificultad respiratoria o cianosis), vómitos persistentes, hipotensión, arritmias, síncope y disminución del nivel de consciencia¹.

Tras el tratamiento inicial todos los pacientes deben permanecer en urgencias de un servicio hospitalario un mínimo de 6-8 horas para observación por la posibilidad de una nueva reacción, en el caso de haber presentado hipotensión o colapso se aconseja monitorización y vigilancia durante 24 horas.

La incidencia de las reacciones bifásicas (reactivación posterior del cuadro de anafilaxia) se estima en un 20%. Cuando estas ocurren afectan generalmente a los mismos órganos o sistemas que la reacción inicial, y su gravedad puede ser mayor o igual a la primera.

Al dar el alta es importante seguir las siguientes recomendaciones:

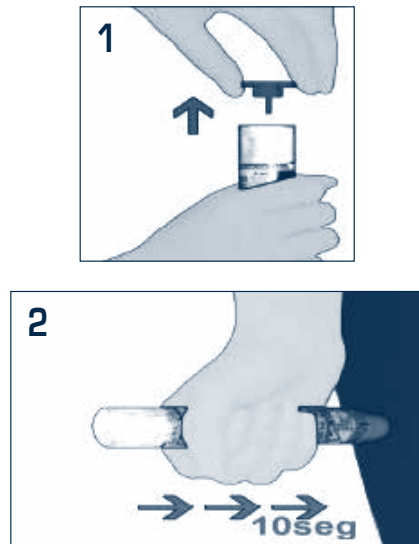
- Prescripción de autoinyector de adrenalina.
- Instrucciones sobre su manejo y comprobación de que tanto el niño como sus cuidadores sabrán utilizarlo.
- Adjuntar un plan escrito para evitar los desencadenantes de anafilaxia.
- Derivación de forma preferente al alergólogo pediátrico.

Autoinyector de adrenalina

Disponemos en nuestro país en la actualidad de dos dispositivos de adrenalina precargada que dada la situación de emergencia de la clínica que estamos tratando pueden considerarse mecanismos de elección por su fácil uso y sobre todo para manejo fuera de centros sanitarios. En la figura 7 se especifica cómo usar un autoinyector de adrenalina. Llevan dosis fijas de 0,15 mg de adrenalina que serán las indicadas para pesos de entre 10 y 25 kg y de 0,30 mg para los niños con más de 25 kg de peso.

Únicamente quedaría fuera de margen, el lactante menor de 10 kg de peso para el cual sería necesario ajustar dosis con adrenalina 1/1000 a 0,01 mg por kg.

Figura 7. Administración del autoinyector de adrenalina e instrucciones



1. Sujetar fuertemente el autoinyector con la mano dominante con el pulgar hacia el lado de la tapa de seguridad (azul o amarilla).
2. Con la otra mano quitar la tapa de seguridad.
3. Sujetar el autoinyector con el extremo contrario al de la tapa de seguridad mirando hacia el muslo, apretarlo enérgicamente en ángulo recto (90°) contra el muslo, manteniendo el autoinyector en esta posición diez segundos.
4. Retirar el autoinyector y masajear la zona diez segundos.

En el 2007 la Academia Europea de Alergia en su documento sobre el manejo de anafilaxia en niños hace unas recomendaciones absolutas y relativas sobre la prescripción de autoinyectores de adrenalina¹³:

Absolutas:

- Reacciones cardiovasculares o respiratorias previas por alimentos, picaduras de insectos, látex.
- Anafilaxia inducida por el ejercicio.
- Anafilaxia idiopática.
- Niños con alergia a alimentos y asma persistente concomitante.

Relativas:

- Cualquier reacción a una pequeña cantidad de alimento (por ejemplo, contacto solo por vía cutánea o alergia alimentaria a alérgenos ambientales).
- Historia de reacciones leves previas por cacahuete o frutos secos.
- Asistencia médica lejana de la vivienda habitual.
- Reacción alérgica a alimentos en un adolescente.

Identificación de niños de riesgo para prescribir un autoinyector de adrenalina⁵

1. Niños alérgicos con asma.
2. Alérgicos a frutos secos.
3. Niños con antecedentes de un episodio de anafilaxia.
4. Síntomas tras la exposición a mínimas cantidades de alimento como tras un beso, tras contacto, tras inhalación del alérgeno en aerosol.

5. Alta sensibilización.

6. Lejanía de un centro sanitario.

7. Adolescentes.

Respecto al número de autoinyectores a prescribir parece razonable aconsejar dos dispositivos ante la existencia de anafilaxias que requieren más de una dosis¹⁴.

PREVENCIÓN

Para minimizar los riesgos de futuras reacciones es fundamental la educación al niño y a sus familiares en cuanto a su enfermedad, que ambos sean capaces de reconocer signos y síntomas para poder actuar en consecuencia⁵.

Como ya se ha mencionado deben disponer siempre consigo su autoinyector de adrenalina, conocer su correcto funcionamiento y comprobarse cada cierto tiempo, pues es fácil cometer errores por su olvido. Insistir en la caducidad y la cercanía al niño en excursiones y otros desplazamientos. Recordar que se aconsejan dos autoinyectores por la posibilidad de anafilaxia refractaria y revisar la caducidad de los mismos.

Insistir en el traslado a un centro de urgencias médicas tras la aplicación de adrenalina para observación y vigilancia.

El paciente y sus familiares deben conocer con exactitud cuál es el alérgeno responsable de su enfermedad, así como dónde puede encontrarse este enmascarado alérgeno oculto, por ello deben tener conocimiento exhaustivo de etiquetados, ingredientes y algunas nociones sobre otros alérgenos con reactividad cruzada.

En actividades extraescolares y otras relacionadas, si bien estos niños no deben ser excluidos ni etiquetados, si deben estar bien identificados y poseer los responsables de los mismos toda la información y medicación necesaria para poder actuar ante una situación de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:391-7.
2. Echeverría Zudaire LA, del Olmo de la Lama MR, Santana Rodríguez C. Anafilaxia en Pediatría. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2013;1:63-80.
3. Echeverría Zudaire LA. Tratamiento de la anafilaxia. ¿Cómo lo estamos haciendo? En: AEPap (ed.). *Curso de Actualización Pediatría 2011.* Madrid: Exlibris Ediciones; 2011. p. 63-72.
4. Lieberman P, Camargo CA, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:596-602.
5. Cardona V, Cabañes N, Chivato T, Guardía P, Fernández M, Freijó C, et al. Guía de Actuación en Anafilaxia: GALAXIA. [Fecha de acceso 20 nov 2015]. Disponible en <http://www.seicap.es/documentos/archivos/GALAXIA2009.pdf>
6. Fernández Rivas M. Food Allergy in Alergológica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19 Suppl 2:37-44.
7. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121 Suppl 2:S402-2.
8. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014;7:9.
9. Marqués L, Baltasar MA, Granel C, Guspi R. Anafilaxia. En: Peláez A, Dávila IJ (eds.). *Tratado de Alergología.* Madrid: Ergon; 2007. p. 1633-56.
10. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy.* 2007;62:857-71.
11. Lee JK, Vadas P. Anaphylaxis: mechanisms and management. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:923-38.
12. Rutkowski K, Dua S, Nasser S. Anaphylaxis: current state of knowledge for the modern physician. *Postgrad Med J.* 2012;88:458-64.
13. Simons FE. Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved? *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:537-40.
14. Järvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Use of multiple doses of epinephrine in food-induced anaphylaxis in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:133-8.