

## Anafilaxis, estado del arte

Eduardo E. Egea<sup>1</sup>, Eduardo Alberto Egea<sup>2</sup>, Gloria Garavito de Egea<sup>3</sup>  
Grupo de investigaciones de Inmunología y Biología Molecular de la Universidad del Norte.  
Barranquilla (Colombia).

### Resumen

*La anafilaxis se puede definir como un síndrome constituido por una variedad de síntomas, que usualmente atentan contra la vida y que puede ser causado por varios mecanismos, los cuales son generalmente de índole inmunológico. Las reacciones causadas por mecanismos no inmunológicos que desencadenan los mismos fenómenos fisiopatológicos se denominan reacciones anafilactoideas. Las manifestaciones clínicas pueden aparecer entre 5 y 30 minutos después de la exposición al agente causal, sin embargo, existen pacientes en los que los signos y síntomas se manifiestan hasta horas después. Todos los eventos moleculares que ocurran se traducen en daño a órganos blancos. Los órganos más afectados durante una reacción anafiláctica varían entre especies. En el ser humano, el corazón y el pulmón son los más afectados. Cualquier agente es capaz de activar y producir degranulación de mastocitos y basófilos para culminar en una crisis anafiláctica o anafilactoidea, al menos potencialmente. Para lograr un adecuado tratamiento de una crisis anafiláctica, debemos comprender que no todos los casos se presentan de una misma manera. El progreso puede ser muy veloz y severo en un paciente. Adrenalina es el medicamento de elección. Mantener las vías aéreas expeditas y garantizar una homeostasis del sistema cardiovascular son los objetivos del tratamiento farmacológico.*  
**Palabras clave:** Anafilaxis, angioedema, urticaria, tratamiento.

### Abstract

*Anaphylaxis can be defined as a syndrome composed of a variety of symptoms, which are frequently life threatening, and can be caused by various mechanisms, usually of the immunologic type. The reaction caused by non-immunologic mechanisms, and that produces similar clinical manifestations, is called anaphylactoid reaction. Clinical manifestations may appear anywhere between 5 to 30 minutes after exposure to the causal agent and in some patients, they can appear hours later. All the molecular events that take place translate into end organ damage, which vary between species. In humans, the most affected organs are the heart and lung. Potentially, any agent is capable of producing anaphylaxis, by means of activation and degranulation of mastocytes and basophyls. If one wishes to offer adequate treatment, it is important to understand that not all anaphylactic reactions present themselves in the same way. Adrenaline is the drug of choice, and the main goals of treatments should be to maintain a permeable air way and to ensure cardiovascular homeostasis.*

**Key words:** Anaphylaxis, angioedema, urticaria, and treatment.

Fecha de aceptación: Agosto 2003

<sup>1</sup> M.D. Especialista en Biomedicina Molecular. [eegea@enred.com](mailto:eegea@enred.com)

<sup>2</sup> M.D. MSc Inmunoalergólogo .

<sup>3</sup> M.D. PhD Inmunóloga.

## INTRODUCCIÓN

El término *anafilaxis* se utilizó por primera vez en 1902, cuando los investigadores Charles Robert Richet y Paul Portier intentaban obtener «profilaxis» en perros contra el veneno de anémonas de mar. Encontraron que en estos animales se desarrollaban reacciones letales luego de recibir dosis de veneno que previamente eran toleradas. Contrario a la profilaxis que intentaban conseguir, Richet y Paul describieron una reacción de anafilaxis (del griego *a* – contra, y *phylaxis* – inmunidad / protección(1-2). El primer caso de anafilaxis en humanos fue descrito y publicado en 1926. Se trató de un lactante de un año de vida que padecía eccema atópico. Este paciente presentó manifestaciones alérgicas sistémicas luego de ingerir compotas. Posteriormente se le realizó una prueba de reto oral con dicho alimento y desarrolló una reacción anafiláctica letal; a pesar de los intentos de reanimarlo, falleció (3).

## DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente no existe una definición de anafilaxis que sea universalmente aceptada. En un intento de realizar una descripción completa de esta enfermedad, puede ser definida como un síndrome constituido por una variedad de síntomas y signos, que usualmente atentan contra la vida y que son causados por varios mecanismos, los cuales son generalmente de naturaleza inmunológica. La reacción anafiláctica es una reacción de hipersensibilidad inmediata, en la cual existe una descarga masiva y sistémica de mediadores de basófilos y células cebadas, cuya degranulación es mediada por la inmunoglobulina E (IgE). Los mecanismos no inmunológicos que desencadenan los mismos fenómenos fisiopatológicos se denominan reacciones anafilactoideas y no se encuentran mediadas por IgE; sin embargo, su presentación clínica es prácticamente idéntica (4).

Se considera que debido a que la anafilaxis no es una enfermedad de informe obligatorio, existe un subregistro en los datos epidemiológicos que se registran en la actualidad. A nivel internacional se sabe que aproximadamente por cada millón de hospitalizaciones ocurren 154 decesos (5). La frecuencia de reacciones anafilácticas a alérgenos específicos es variable según la región que se estudie. Por ejemplo, en Estados Unidos las reacciones al maní y a las nueces son muy frecuentes (6), mientras que en Israel uno de los principales alimentos implicados es la semilla de sésamo (7). En Inglaterra existe una frecuencia de 10.2 reacciones anafilácticas por cada 100.000 hospitalizaciones, y en la mayoría de los casos el maní, los mariscos y la leche están implicados (3).

En Estados Unidos se han informado un promedio de 150 muertes al año. Se han estudiado otros agentes causales, entre ellos los antibióticos  $\beta$  lactámicos, respecto a los cuales se muestra una incidencia de 400 – 800 episodios de anafilaxis letales al año; igualmente se han reportado 50 decesos al año por picaduras de insectos (8). Aun cuando mucho menos frecuentes, se han informado casos de muertes causadas por inmunoterapia con alérgenos con una incidencia de 1 por cada 2 millones de

inyecciones (9). Las muertes por anafilaxia asociadas a pruebas de alergia cutáneas son muy raras (10).

En Colombia no existen estudios epidemiológicos que nos permitan tener una idea de la frecuencia de esta patología en nuestro medio.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de este síndrome son muy variables, sin ser excluyentes mutuamente (tabla 1). Estos síntomas pueden aparecer entre 5 y 30 minutos después de la exposición al agente causal, sin embargo, existen casos en los que los signos y síntomas se manifiestan hasta horas después.

Las manifestaciones clínicas más comunes son la urticaria y el angioedema (4, 11, 12, 13). Le siguen en frecuencia las manifestaciones respiratorias, el mareo, los síntomas gastrointestinales y la pérdida de la conciencia. Las manifestaciones cutáneas pueden estar ausentes del todo, especialmente en cuadros rápidamente progresivos.

## FISIOPATOLOGÍA

La anafilaxia es un evento dependiente de Inmunoglobulina IgE (reacción de hipersensibilidad tipo I). En ella, la liberación masiva de productos de degranulación de basófilos y mastocitos (fase efectora) debe estar precedida de una etapa de sensibilización, también llamada fase de inducción. En esta fase ocurre el procesamiento y presentación del antígeno por parte de una célula presentadora de antígeno a un linfocito T ayudador 2 (Th2), por medio de moléculas HLA clase II. Estos linfocitos toman un perfil Th2 y secretan IL – 4 e IL – 13, eventos que inducen a los linfocitos B a producir IgE. Estos anticuerpos luego se fijarán en la membrana celular de mastocitos y basófilos gracias a sus receptores FcεRI y FcεRII.

Sin embargo, la degranulación masiva de mediadores inflamatorios puede desarrollarse por medio de otros mecanismos, como es el caso de reacciones citotóxicas asociadas a transfusiones sanguíneas y a complejos inmunes. En estos casos, el evento recibe el nombre de reacción anafilactoide, y la degranulación de mastocitos y basófilos se debe a estímulos directos sobre estas células que conducen a la liberación masiva e indeseada de aminas pro-inflamatorias.

Durante una subsiguiente exposición al alérgeno, éstos se ligan a las moléculas IgE de superficie y producen la liberación de productos preformados como histamina, triptasa y heparina. Así mismo, se estimula la síntesis y liberación de mediadores derivados de lípidos de membrana como el ácido araquidónico, lo cual conlleva a la producción de los eicosanoides, como son: PGD2 y los leucotrienos B4, C4, D4 y E4.

La histamina actúa sobre sus receptores H1 y H2. Cada uno tiene su significado clínico diferente (14). La activación de los receptores H1 conlleva a prurito, rinorrea,

taquicardia y broncoespasmo. De igual manera, la activación de ambos tipos de receptores produce cefalea, bochorno (*flushing*) e hipotensión. Los niveles séricos de histamina se correlacionan con manifestaciones de tipo gastrointestinal y cardiopulmonar, pero no guardan relación con la urticaria (15- 16). Por su parte, la triptasa es la única proteína que se encuentra selectivamente en los gránulos de los mastocitos, y sus niveles séricos se correlacionan con la severidad del cuadro anafiláctico. Dada la selectividad de esta proteína, ha venido siendo utilizada como herramienta para el diagnóstico por el laboratorio clínico de anafilaxis, especialmente en casos de muerte súbita infantil (17).

Sumándose a los efectos ya mencionados de la histamina, la activación de los receptores H1 estimula a las células endoteliales para que produzcan óxido nítrico (NO). Este último es un potente vasodilatador, que en condiciones fisiológicas se encarga de mantener el tono vascular. Durante la anafilaxis, las concentraciones elevadas de NO conllevan a una disminución marcada del retorno venoso. Sin embargo, algunos estudios muestran que si se inhibe la acción del NO durante la anafilaxis aumenta el broncoespasmo, la producción de leucotrienos o la vasoconstricción coronaria (18,19).

Los eicosanoides mediadores derivados de lípidos que son formados de novo se ha relacionado más con las fases tardías y bifásicas de la anafilaxis que con los eventos agudos. Aproximadamente el 30% de los casos de anafilaxis recurrentes ocurren entre 2 y 8 horas posterior al inicio de las primeras manifestaciones. Este cuadro clínico es más intenso y su mortalidad es mayor (20).

Todos estos eventos moleculares se traducen en daño a órganos blancos. Los órganos más afectados durante una reacción anafiláctica varían entre las diferentes especies. En el ser humano, el corazón y el pulmón son los más afectados. En el aparato respiratorio ocurren eventos de broncoconstricción y edema laríngeo (21-23).

El sistema cardiovascular se ve severamente alterado por los mediadores que se liberan en una anafilaxis. Se ha comprobado que la histamina es capaz de producir vasoconstricción coronaria y permeabilidad capilar; también por aumento del ritmo auricular se produce aumento de la fuerza contráctil y vasodilatación coronaria por medio de los receptores H1 y H2 respectivamente (24). Como resultado de estas interacciones se produce isquemia miocárdica, defectos en la conducción y arritmias de varios tipos. Así mismo, se ha relacionado la degranulación del mastocito con la inestabilidad y disrupción de placas coronarias (25). Otro evento adverso muy importante que ocurre en la anafilaxis lo constituye la extravasación de hasta el 50% del líquido intravascular al espacio extravascular. Esto puede ocurrir tan rápido como en 10 minutos (26- 27).

## AGENTES CAUSALES

Prácticamente cualquier agente es capaz de activar y producir degranulación de mastocitos y basófilos para culminar en una crisis anafiláctica o anafilactoidea, al menos potencialmente. Los más reconocidos son los alimentos, los medicamentos y

las picaduras de insectos, principalmente himenópteros (abeja-avispa). Las tablas 2, 3 y 4 presentan una lista de agentes causantes de anafilaxis, incluyendo los alérgenos dietarios más frecuentemente implicados. Entre los alimentos, uno de los más alarmantes en Estados Unidos es el maní, ya que su sensibilización ha venido en aumento, y a esto se le suma la gravedad de su reacción, la mayoría de las veces mortales.

En Colombia se han informado algunos casos de anafilaxis a la cafeína, a la patilla, a la lechuga y a la cerveza. Sin embargo, éstos no pasan de ser casos aislados, y no se conoce la frecuencia del maní como responsable de producir anafilaxis. La observación empírica producto de la práctica médica sugiere poca asociación causal. Se han descrito casos de anafilaxia por ingestión de alimentos contaminados por ácaros (28-29).

Se han descrito eventos anafilácticos inducidos por ejercicio. Generalmente aquellos preceden una ingesta de ciertos alimentos como los mariscos, frutos del mar, vinos, cebolla, uvas y algunos medicamentos. El ejercicio desencadenante puede ser moderado o intenso, aunque igualmente puede ser leve. Incluye actividades como caminar, trotar, realizar deportes o tener actividades sexuales (1).

## MANEJO DE UNA CRISIS ANAFILÁCTICA

Para lograr un adecuado tratamiento de una crisis anafiláctica, debemos comprender que no todos los casos se presentan de una misma manera. Las manifestaciones cutáneas pueden o no estar presentes, y lo mismo es aplicable a casi todos los demás signos y síntomas. Así mismo, el progreso puede ser muy veloz y severo en un paciente A y evolucionar de manera lenta o presentarse de forma muy leve en un paciente B. En la tabla 5 se presenta un resumen de los medicamentos más utilizados y sus dosis.

Como ya se mencionó, el sistema cardiovascular y el respiratorio son los más severamente afectados. Por esta razón, deben identificarse prontamente alteraciones a este nivel y ser tratados de inmediato. El edema laríngeo y el colapso cardiovascular son las principales causas de muerte en esta patología.

El tratamiento debe organizarse de manera adecuada para conseguir un resultado óptimo. Se puede clasificar en medidas inmediatas, tratamiento inicial y tratamiento de segunda línea.

En cuanto se diagnostica que un paciente está padeciendo de una crisis anafiláctica, se debe realizar las medidas inmediatas, las cuales incluyen la valoración inicial ABC (*Airway – Breathing – Circulation*). En este nivel de tratamiento se debe determinar el nivel de conciencia del paciente. En caso de existir compromiso de la vía aérea, ésta debe ser asegurada de inmediato. Se deben evaluar signos vitales de inmediato, monitoreando el pulso y la presión arterial. El paciente debe colocarse en posición supina con los miembros inferiores elevados. Sin embargo, el Trendelenburg no debe ser utilizado en pacientes disneicos y sibilantes. El oxígeno se debe suministrar entre 6 – 8 L/m y es de suma importancia.

El tratamiento inicial debe consistir en la utilización de epinefrina, la cual siempre es el medicamento de primera elección, idealmente por vía intramuscular (IM). Se ha comprobado que la aplicación en la porción anterolateral del muslo proporciona una mayor absorción, debido a lo cual se consiguen picos más altos y rápidos en los niveles plasmáticos (30). Se recomienda la utilización de este medicamento por la vía señalada y a intervalos de 5 minutos, tanto en niños como en adultos (31-32). Estudios actuales desestiman la importancia y utilidad de la aplicación de adrenalina por vía subcutánea (sc) (31). Es muy importante monitorear la aparición de efectos secundarios como taquicardia, palpitaciones, temblores, ansiedad, hipertensión arterial y taquiarritmias. Si bien actualmente no se reconocen contraindicaciones absolutas para el uso de adrenalina en el manejo de anafilaxis, algunos estudios le atribuyen la muerte de pacientes al uso indiscriminado y no racionalizado de este medicamento (33). En casos de hipotensión severa y falta de respuesta a la inyección IM de adrenalina, se puede considerar el uso de esta por vía intravenosa, con el debido monitoreo cardiaco para detectar posibles arritmias. Existen vías alternativas en caso de que no se logre obtener un acceso venoso, como la administración sublingual a dosis iguales a la vía IM y la administración por medio de una cánula a nivel de carina, la cual se inserta a través de un tubo endotraqueal.

Luego de aplicar las medidas y el tratamiento inicial, se debe revalorar al paciente y determinar el uso de medicamentos adicionales. La administración IV de solución salina isotónica normal debe ser imprescindible, y en casos de hipotensión severa se deben utilizar preparados coloides. En el caso de que se requieran grandes cantidades de volumen se debe obtener un acceso venoso central con un catéter de Swan – Ganz(30).

Los antihistamínicos se utilizan como medicamentos adyuvantes. Se considera que una combinación entre antagonistas H1 y H2 provee mejores resultados que únicamente el antagonista H1. Los antihistamínicos más utilizados son la difenhidramina y la ranitidina o cimetidina. Estos pueden causar hipotensión, por lo que su administración debe ser lenta y se debe monitorear su infusión para no agravar un cuadro ya existente (34).

El papel de los corticoides en el tratamiento de la anafilaxis es actualmente muy debatido. Sin embargo, si se considera que estos medicamentos poseen cualidades importantes en el manejo de cuadros alérgicos, y que en muchas ocasiones la anafilaxis posee un fondo alérgico, se podría concluir y recomendar la utilización de este grupo de fármacos en el manejo de esta última patología. Si bien no poseen efectos directos contra la histamina y su acción real no inicia sino hasta 6 horas después de su administración, estos medicamentos pueden jugar un papel importante en casos severos de anafilaxia y en la prevención de anafilaxia bifásica o prolongada. No existe consenso acerca de cuál debe ser la molécula de elección, pero los más utilizados son la metilprednisolona, la hidrocortisona y la dexametasona. Vale la pena anotar que debido a la posibilidad de una reacción bifásica, el período de observación de un paciente debe prolongarse. No existe una recomendación consolidada acerca de este tema, pero como regla general se considera que entre más severa sea la reacción inicial mayor riesgo de recurrencia existe.

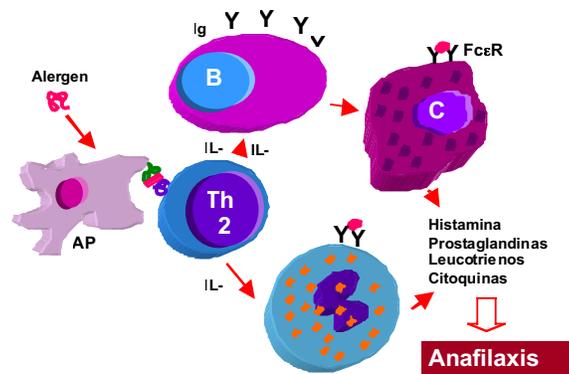
En el caso de la persistencia de sibilancias, aun bajo los efectos de la adrenalina, se debe considerar la administración de agonistas  $\beta$  adrenérgicos en forma de aerosol. Si lo anterior no da resultado, o si el paciente tiene tratamiento concomitante con  $\beta$  bloqueadores, existe la opción de utilizar aminofilina intravenosa. Las dosis de estos medicamentos son iguales a las utilizadas en crisis asmáticas sin anafilaxis (33).

La hipotensión debe ser corregida siempre que esté presente. Esta generalmente responde a la administración de epinefrina y líquidos endovenosos. En casos de hipotensión refractaria a este tratamiento, la utilización de vasopresores como la dopamina está indicada (32).

Como se mencionó arriba, pacientes con tratamiento concomitante con  $\beta$  bloqueadores presentan un reto. Estos muestran una pobre respuesta a la epinefrina, a los  $\beta$  agonistas y a la corrección de hipotensión por los medios arriba descritos. Dos fármacos de gran ayuda son la atropina y el glucagón. La primera únicamente nos podrá resolver problemas de bradicardia, sin efectos sobre el inotropismo. El glucagón es capaz de ejercer efectos positivos sobre el inotropismo y cronotropismo cardiaco. Sus efectos no se ven alterados por la actividad de los  $\beta$  bloqueadores, por lo cual son una droga de elección en estos pacientes (31).



**Figura 1.** Angioedema como manifestación única de anafilaxis



**Figura 2.** Eventos celulares y bioquímicos en la cascada inflamatoria de la anafilaxis

**Tabla 1**  
Manifestaciones clínicas de la anafilaxis

MANIFESTACIONES CLÍNICAS
- Sensación de muerte inminente
- Eritema difuso
- Prurito generalizado
- Urticaria
- Edema laríngeo
- Angioedema
- Broncoespasmo
- Hipotensión
- Alteraciones ECG
- Náuseas
- Diarrea
- Vómitos
- Pérdida de la conciencia
- Convulsiones

**Tabla 2**  
Agentes causantes de anafilaxis

AGENTE
<b>Alimentos</b>
Leche, huevo de gallina, pescados, mariscos Legumbres, maní, nueces
<b>Proteínas alogénicas</b>
Insulina, IgA, IVIC, GSI, sueros hiperinmunes, hormonas, líquido seminal
<b>Proteínas heterólogas</b>
Papaína, streptocinasa, hormonas, sueros, extractos alergénicos, vacunas venenos, látex

**Tabla 3**  
Algunos medicamentos que causan anafilaxis

<b>Drogas-haptenos antibióticos</b>
Penicilina, Cefalosporina, Tetraciclina, Estreptomina, Anfotericina B, Nitrofurantiona
<b>Agentes diagnósticos</b>
Sulfobromoftaleína, Dehidrocolato sodico
<b>Vitaminas</b>
Tiamina, Vit B12, ácido fólico
<b>Narcóticos opiáceos</b>
Codeína, Curare, Histamina, Hidralazina, Meperidina, Morfina, Polimixina B, Estilbamidina.
<b>Otros</b>
Barbitúricos, aines, corticosteroides, Diazepan, Fenitoina. Protaina, N acetil cisteína, Metrotexato, Ciclosporina, Azatriopina, Cisplatino.

**Tabla 4**  
Agentes causales de reacciones anafilactoideas

AGENTE
Medios de contraste Iodados
Relajantes musculares
Hipertermia
Inmunoglobulinas intravenosas (IV Igs)
Reacciones transfusionales
<b>Narcóticos Opiáceos</b>
Morfina, Meperidina, Codeína
Manitol
Curare y D-tubocuranina
Dextrán

*Medicamentos y aditivos que causan reacciones anafilactoideas. Sin embargo, vale la pena anotar que algunos casos se clasifican como anafilaxis idiopática, en los cuales no se logra identificar un agente específico. Entre los medicamentos se destacan los antibióticos b lactámicos, los relajantes musculares, los anticonvulsivantes y los anestésicos locales.*

**Tabla 5**  
Medicamentos utilizados en el manejo de la anafilaxis

MEDICAMENTO	DOSIS	COMENTARIOS
Adrenalina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos: 0.3 – 0.5 cc de una solución acuosa 1:1000</li> <li>• Niños: 0.01 mg / kg de una solución 1:1000 (máximo 0.3 mg)</li> <li>• 0.1 – 1 cc de una dilución 1:1000 en 10 cc de SS 0.9%</li> </ul>	Medicamento de elección IM región anterolateral de muslo Repetir cada 5 minutos (usualmente 3 dosis) Administración IV lenta En casos refractarios a reposición de volumen e inyección IM de adrenalina Monitoreo hemodinámico necesario
Difenhidramina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos: 25 – 50 mg (máximo 400 mg al día)</li> <li>• Niños: 12.5 – 25 mg (máximo 300 mg al día).</li> </ul>	IM o IV VO, IM o IV
Clemastina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos: 2 mg</li> </ul>	IM cada 4 – 6 horas
Ranitidina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos: 50 mg diluir hasta 20 cc con DAD5%</li> <li>• Niños: 12.5 – 50 mg (1mg/kg)</li> </ul>	Administrar IV por 10 minutos en forma lenta.
Cimetidina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos: 4 mg / kg</li> </ul>	Administración IV lenta. Infusión rápida puede causar hipotensión
Metilprednisolona	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 -2 mg / kg cada 4 horas</li> </ul>	IV
Hidrocortisona	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos: 100 mg – 1 g</li> <li>• Niños: 10 – 100 mg</li> </ul>	IV
Cristaloides	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos: 1000 – 2000 cc a chorro</li> <li>• Niños: 30 cc/kg en la primera hora</li> </ul>	Soluciones IV alternas. SSN o Lactato de Ringer.

Dopamina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 400 mg en 500 cc de DAD5%</li> <li>• Infusión IV a 2 – 20 mg/kg/min</li> </ul>	Se debe ajustar infusión según respuesta de TA. Se requiere monitoreo en UCI.
Sulfato de Atropina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0.3 – 0.5 mg</li> </ul>	IV cada 10 minutos Máximo 2mg. Se requiere monitoreo en UCI
Glucagón	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolo inicial de 1 -5 mg IV</li> <li>• Infusión 5 – 15 mg/min</li> </ul>	Se ajusta la dosis según respuesta de TA. Puede causar emesis

## Referencias

1. Cohen, SG y Zelaya-Quesada, M: Portier, Richet, and the discovery of anaphylaxis: a centennial. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110 (2):331-6.
2. Cohen, SG y Bukantz, SC: Clemens von Pirquet, MD (1874 1929). *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 109 :722-6
3. Wuthrich B, Balmer-Weber: Food induced anaphylaxis. *Allergy* 2001; 56: Suppl 67: 102-104.
4. Kemp, Stephen F. y Lockey, Richard F: Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:341-348.
5. International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis. An epidemiologic study of severe anaphylactic and anaphylactoid reactions among hospital patients: methods and overall risks. *Epidemiology* 1998; 9:141-6.
6. Bock, SA, Muñoz-Furlong, A y Sampson, HA: Fatalities due to anaphylactic reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119:165-72.
7. Dalal, I, Binson, I, Reife, R *et al*: Food allergy is a matter of geography after all. Sesame as a major cause of severe IgE mediated food allergic reactions among infants and young children in Israel. *Allergy* 2002; 57:362.
8. Valentine, M, Frank, M, Friedland, L *et al*: Allergic emergencies. In: Drause, RM (Ed.), *Asthma and other allergic diseases*. NIAID Task Force Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health 1979: 467-507.
9. Kemp, SF: Adverse effects of allergen immunotherapy: assessment and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2000; 20:571-91.
10. Turkeltaub, PC: Percutaneous and intracutaneous diagnostic tests of IgE-mediated diseases (immediate hypersensitivity). In: Kemp, SF y Lockey, RF (Ed.), *Diagnostic testing of allergic disease*. New York, Marcel Dekker, 2000: 53-87.
11. Yokum, MW, Butterfield, JH, Klein, JS, Volcheck, GW, Schroeder, DR y Silverstein, MD: Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:452-6.
12. Kemp, SF, lockey, RF, Wolf, BL y Liberman, P: Anaphylaxis: a review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995; 155:1749-54.
13. Lockey, RF, Turkeltaub, PC, Olive, ES, Hubbard, JM, Baird-Warren, IA y Bukantz, SC: The Hymenoptera venom study III: safety of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:775-80.
14. Kaliner, M, Sigler, R, Summers, R y Shelhamer, JH: Effects of infused histamine: analysis of the effects of H-1 and H-2 receptor antagonists on cardiovascular and pulmonary responses. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:365-71.
15. Lin, RY, Schwartz, LB, Curry, A *et al*: Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: an emergency department-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:65-71.

16. Smith, PL, Kagey-Sobotka, A, Bleecker, ER *et al.*: Physiologic manifestations of human anaphylaxis. *J Clin Invest* 1980; 66:1072-80.
17. Schwartz, LB, Bradford, TR, Rouse, C *et al.*: Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis. *J Clin Immunol* 1994 ; 14 :190-204.
18. Mitsuhashi, H, Shimizu, R y Yokohama, MM: Role of nitric oxide in anaphylactic shock. *J Clin Immunol* 1995;15:277-83.
19. Palmer, RMJ, Ferrige, AG y Moncada, S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 1987;327: 524-6.
20. Ellis, AK and Day, JH: Biphasic anaphylaxis: A prospective examination of 103 patients for the incidence and characteristics of biphasic reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:S259.
21. Warren, S y Dixon, FJ: Antigen tracer studies and histologic observations in anaphylactic shock in the guinea pig. Part I. *Am J Med Sci* 1948;216:136-45.
22. Jockey, RF y Bukantz, SC: Allergic emergencies. *Med Clin North Am* 1974;58:147-56.
23. Coca, AF: The mechanism of the anaphylaxis reaction in the rabbit. *J Immunol* 1919;4:219-31.
24. Bristol, MR, Ginsburg, R y Harrison, DC: Histamine and the human heart: the other receptor system. *Am J Cardiol* 1982;49:249-51.
25. Constantinides, P: Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atherosclerotic erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92:1084-8.
26. Fisher, M: Clinical observations on the pathophysiology and implications for treatment. In: Vincent JL Ed.), *Update in intensive care and emergency medicine*. New York, Springer-Verlag, 1989: 309-16.
27. Fisher, M: Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse. *Anesth Intensive Care* 1986;14:17-21.
28. Sanchez-Borges, M, Capriles-Hulett, A, Fernandez-Caldas, E *et al.*: Mite contaminated foods as a cause of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99: 738-43.
29. Matsumoto, T, Goto, Y y Miike, T: Anaphylaxis to mite-contaminated food. *Allergy* 2001; 56:247.
30. Simmons, FER, Roberts, JR, Gu, X y Simmons, KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:33-7.
31. Project Team of the Resuscitation Council (UK). Emergency medical treatment of anaphylactic reactions. *J Accid Emerg Med* 1999; 16:243-7.
32. Cummins, RO, Hazinski, MR, Baskett, PJF *et al.* (Eds.): Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: an international consensus on science. American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). Part 8: advanced challenges in resuscitation. Section 3: special challenges in ECC. Anaphylaxis. *Circulation* 2000;102 (suppl I):1241-3.
33. Pumphrey, RSH: Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144-50.
34. Lin, R, Curry, A, Pesola, G *et al.*: Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. *Ann Emerg Med* 36:462-468, 2000.