



PROCOLOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN URGENCIAS DE PEDIATRÍA

Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP), 3ª Edición, 2019

7

Anafilaxia en Urgencias

Mikel Olabbarri García

Servicio de Urgencias de Pediatría

Hospital Universitario Cruces. Vizcaya

Octubre, 2019



Anafilaxia en Urgencias

Mikel Olabbarri García

Resumen

La anafilaxia es una reacción alérgica multisistémica grave, de instauración rápida y potencialmente mortal que puede afectar a pacientes jóvenes y sanos. Aproximadamente, en urgencias de pediatría se atiende un caso de anafilaxia por cada 1.000 visitas. A diferencia de los adultos, en pediatría los alimentos son los principales causantes de este cuadro. Los pacientes suelen presentar clínica cutánea (urticaria, eritema, prurito,...) acompañada de síntomas respiratorios (tos, sibilancias, dificultad respiratoria), digestivos (vómitos, dolor abdominal, diarrea) o cardiovasculares (mareo, palidez, síncope). El diagnóstico es puramente clínico y no precisa de pruebas complementarias. Algunos casos atípicos representan un reto diagnóstico, por lo que se requiere un alto nivel de sospecha. El paciente que presenta una anafilaxia es por definición un paciente inestable, por lo que la valoración inicial debe seguir la sistemática ABCDE, sumada a la administración de adrenalina intramuscular. La adrenalina es un fármaco de acción rápida, eficacia demostrada y muy seguro, por lo que su administración nunca debe retrasarse en caso de que se sospeche una anafilaxia. Una vez controlados los síntomas, es necesaria una observación hospitalaria mínima de 6 horas para vigilar posibles reacciones bifásicas. En el momento del alta hospitalaria, todos los pacientes deben recibir instrucciones sobre evitación del alérgeno, disponer de autoinyectables de adrenalina y recibir entrenamiento en su uso, así como ser derivados a un especialista en alergología para un estudio completo.

Palabras clave: anafilaxia; adrenalina; urgencias de pediatría.

Abstract

Anaphylaxis is a severe, rapid, and life-threatening multisystemic allergic reaction that can affect young, healthy patients. In a Pediatric Emergency Department, approximately, one case of anaphylaxis is attended for every 1,000 visits. Unlike adults, food is the main cause of anaphylaxis in children. Patients usually present cutaneous symptoms (urticaria, erythema, pruritus,...) accompanied by respiratory symptoms (cough, wheezing, respiratory distress), gastrointestinal symptoms (vomiting, abdominal pain, diarrhea) or cardiovascular symptoms (dizziness, paleness, syncope). Anaphylaxis is a clinical diagnosis, requiring no complementary studies. As some atypical cases can represent a diagnostic challenge, a high level of suspicion is needed. The patient who presents an anaphylaxis is by definition an unstable patient so the initial assessment should follow the ABCDE systematic, in addition to the administration of intramuscular epinephrine. Epinephrine is a fast-acting drug, with demonstrated effectiveness and safety; so if anaphylaxis is suspected, its administration should never be delayed. Once the symptoms are controlled, the patient should be observed in the hospital at least 6 hours, in order to monitor possible biphasic reactions. At the time of hospital discharge, all patients should receive instructions on allergen avoidance, have adrenaline autoinjectables and be trained in their use, as well as be referred to a specialist in Allergology for a complete study.

Keywords: anaphylaxis; epinephrine; pediatric emergencies.

TABLA 1. Distribución de alérgenos por edades. No se representan los alérgenos menos frecuentes (*Adaptado de ref. 5*)

| | < 6 años | 6-12 años | 13-17 años | Total |
|--------------------------|------------|------------|------------|------------|
| Alimentos | 93% | 54% | 43% | 70% |
| Anacardo | 8% | 3% | 1% | 5% |
| Avellana | 7% | 4% | 1% | 5% |
| Otros frutos secos | 7% | 7% | 5% | 7% |
| Vegetales | < 1% | 2% | 3% | 1% |
| Cereales | 3% | 2% | 3% | 3% |
| Huevo | 14% | 2% | 2% | 8% |
| Leche | 16% | 3% | 3% | 9% |
| Otros productos animales | 5% | 4% | 6% | 5% |
| Cacahuete | 24% | 17% | 10% | 19% |
| Otras legumbres | 3% | 5% | 3% | 4% |
| Frutas | 1% | 3% | 4% | 2% |
| Insectos | 4% | 36% | 40% | 22% |
| Avispa | 2% | 20% | 23% | 12% |
| Abeja | 2% | 16% | 17% | 10% |
| Fármacos | 2% | 3% | 9% | 4% |
| Antibióticos | 1% | 1% | 1% | 1% |
| Analgésicos | 1% | 1% | 4% | 1% |
| Inmunoterapia | – | 6% | 6% | 3% |

INTRODUCCIÓN

La anafilaxia es una reacción alérgica grave, de inicio rápido y potencialmente mortal, que puede afectar a individuos jóvenes sanos¹. Por lo tanto, es imprescindible que los sanitarios que atienden niños sean capaces de diagnosticar y tratar a estos pacientes rápidamente para minimizar las tasas de morbilidad y mortalidad.

Se desconoce la incidencia real de la anafilaxia, ya que se trata de una entidad infradiagnosticada, y por lo tanto infratratada. En Europa se estima que 1 de cada 300 personas sufrirá una anafilaxia a lo largo de su vida². En urgencias se atiende aproximadamente 1 paciente con anafilaxia por cada 1.000 visitas³.

A pesar del aumento del número de casos de anafilaxia, la muerte sigue siendo muy infrecuente, por debajo del 1% de los casos^{4,5}.

ETIOLOGÍA

La reacción anafiláctica comienza en el momento en el que el individuo entra en contacto con una sustancia que actúa como detonante, el **alérgeno**. Así como en adultos los principales alérgenos son los fármacos o los insectos, en pediatría la mayoría de las anafilaxias están producidas por alimentos (Tabla 1).

La leche es, junto al huevo, una de las principales causas de anafilaxia en los preescolares. A medida que aumenta la edad, la anafilaxia inducida por alimentos disminuye. Sin embargo, los frutos secos continúan produciendo un importante número de casos, así como el cacahuete, que está presente en todos los grupos de edad por similar. En menor porcentaje se encuentran pescados, mariscos, legumbres, frutas y cereales.

A medida que nos acercamos a la adolescencia la distribución de los alérgenos se asemeja a la de

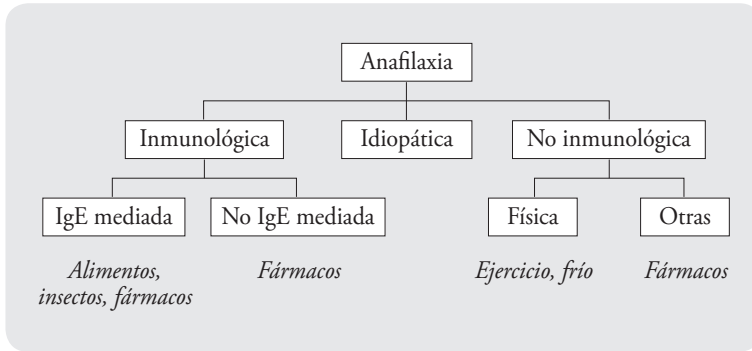


Figura 1. Mecanismos de anafilaxia. (Adaptado de ref. 6).

los adultos, aumentando el número de casos provocados por insectos (avispas y abejas) y fármacos (antibióticos y antiinflamatorios).

Para desencadenar una anafilaxia, además del alérgeno, existen **cofactores** que pueden aumentar el riesgo de que esta ocurra o de que su gravedad sea mayor. Estos actúan como inductores de la reacción alérgica por mecanismos que se desconocen. Los más frecuentes son el ejercicio, el estrés emocional, las medicaciones, las infecciones, el alcohol o el estado premenstrual⁵. Por consiguiente, un individuo que tolera adecuadamente un alimento puede desarrollar una reacción alérgica cuando la ingesta se asocia con un cofactor.

También encontramos algunos **factores individuales** que predisponen a desarrollar una reacción alérgica que se resumen en el fenotipo atópico: rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica, etc.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos por los que se desarrolla la reacción alérgica se pueden agrupar en inmunológicos, no inmunológicos o idiopáticos⁶ (Fig. 1).

De todos ellos, el más frecuente y estudiado es la **vía inmunológica** mediada por IgE. En primer lugar, es necesario que el individuo presente anticuerpos IgE específicos para un alérgeno. La producción de IgE comienza en los tejidos linfoides periféricos como respuesta a la exposición a un alérgeno⁶. Después, los anticuerpos IgE específicos viajan por la sangre hasta unirse a los receptores IgE de alta afinidad de basófilos y mastocitos, en sangre y tejidos periféricos respectivamente.

Cuando el alérgeno entra en el organismo se une a los anticuerpos IgE específicos de mastocitos

y basófilos. De esta manera, se activan y degranulan liberando enzimas y citocinas (histaminas, triptasa, TNF) que actúan directamente en los tejidos produciendo los síntomas alérgicos y también reclutando otras células como los eosinófilos, que a su vez liberarán más mediadores que propaguen la reacción alérgica. Algunos alérgenos presentan reactividad cruzada, es decir, el mismo anticuerpo IgE es capaz de unirse a diferentes alérgenos.

Se han explicado otros mecanismos inmunológicos, como los relacionados con IgG y con complejos inmunes/complemento, mucho menos frecuentes y poco estudiados.

Las anafilaxias **no inmunológicas** pueden ser secundarias a estímulos físicos o a la administración de algunos fármacos⁶, como los opiáceos o la vancomicina, que pueden activar los mastocitos y basófilos de forma directa (sin relación con IgE) produciendo la liberación de histamina.

Por último, la anafilaxia **idiopática** es aquella en la que tras un estudio alergológico completo no se llega a identificar el agente causal y no hay factor desencadenante aparente⁷.

CLÍNICA

La anafilaxia cursa con afectación multisistémica siendo los órganos más frecuentemente afectados la piel y los aparatos respiratorio, digestivo y cardiovascular:

- Piel: hasta un 90% de los pacientes presentan síntomas cutáneos, siendo los más frecuentes urticaria, angioedema, prurito y eritema⁵.
- Respiratorio: el 80% de los casos presentan síntomas como disnea, sibilancias, opresión torácica o de garganta, tos o parada respiratoria⁵.

- Digestivo: casi la mitad de los pacientes muestran síntomas gastrointestinales, principalmente vómitos, náuseas, dolor abdominal y diarrea⁵.
- Cardiovascular: la afectación hemodinámica se manifiesta fundamentalmente con clínica neurológica en forma de mareo, hipotensión, síncope o disminución del nivel de alerta⁵. A pesar de que la hipotensión registrada es un hallazgo poco frecuente, se asocia a evolución tórpida y mayor probabilidad de ingreso en Cuidados Intensivos⁸.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la anafilaxia en Urgencias es clínico y no se apoya en pruebas complementarias. Para ello, en 2005 se establecieron los siguientes criterios diagnósticos¹, que siguen siendo los más recomendados a día de hoy⁷⁻¹⁰ (Tabla 2).

No existe criterio clínico o prueba diagnóstica que posea una sensibilidad y especificidad del 100%, y esto mismo sucede con los criterios diagnósticos de anafilaxia. Su validación prospectiva refleja una alta sensibilidad (95%) y valor predictivo negativo (96%), pero una baja especificidad (70%) y valor predictivo positivo (64%)¹¹. Por lo tanto, estos criterios son útiles pero no reemplazan al juicio clínico.

A pesar del alto valor predictivo negativo de los criterios diagnósticos, es frecuente el infradiagnóstico de la anafilaxia. Los lactantes, en los que la valoración clínica suele ser más difícil, o los casos sin afectación cutánea suponen un reto diagnóstico. No obstante, algunas situaciones aparentemente más claras también son infradiagnosticadas, como los casos inicialmente diagnosticados de crisis de asma grave que asocian un rash cutáneo y que pueden beneficiarse de la administración de adrenalina¹².

El curso de la anafilaxia es variable y en algunas ocasiones autolimitado, pudiendo encontrarnos pacientes que refieren haber tenido síntomas que cumplen los criterios diagnósticos, pero asintomáticos o con síntomas leves en el momento de la valoración. La decisión de tratamiento en estos pacientes debe ser individualizada y basada en el tipo de alérgeno y tiempo desde el contacto, gravedad de los síntomas, antecedentes personales, edad, etc.¹³.

En los casos en los que el diagnóstico clínico es débil, la determinación de niveles de los media-

TABLA 2. Criterios diagnósticos de anafilaxia NIAID/FAAN

Criterio 1

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

- Compromiso **respiratorio** (p. ej., disnea, sibilancias, estridor, disminución del PEF, hipoxemia)
- **Disminución de la TA** o síntomas asociados de disfunción orgánica (p. ej., hipotonía, síncope, incontinencia)

Criterio 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:

- Afectación de **piel y/o mucosas**
- Compromiso **respiratorio**
- **Disminución de la TA** o síntomas asociados de disfunción orgánica
- **Síntomas gastrointestinales** persistentes (p. ej., dolor abdominal, cólico, vómitos)

Criterio 3

Disminución de la TA en minutos o algunas horas tras la exposición a un **alérgeno conocido** para ese paciente:

- Lactantes : TAS < 70 mmHg
- Niños 1-10 años: TAS < 70 mmHg + (edad años x 2)
- Niños > 10 años: TAS < 90 mmHg o descenso del 30% sobre la basal

dores de reacción anafiláctica puede ser de utilidad para estudios posteriores. La medición de la triptasa sérica es la prueba de laboratorio más útil para el diagnóstico de anafilaxia¹³. Sin embargo, su realización nunca debe retrasar el tratamiento. La elevación de triptasa se da entre 15 y 180 minutos del inicio de la reacción, por lo que se recomiendan determinaciones seriadas (minuto 0, minuto 120 y 24 horas) para aumentar la sensibilidad⁹. Con todo, la elevación de triptasa es menos frecuente en niños, anafilaxia inducida por alimentos y casos sin hipotensión, por lo que su rendimiento en pediatría es pobre.

En el diagnóstico diferencial de la anafilaxia debemos incluir urticaria, angioedema, crisis de asma, crisis de ansiedad, laringitis, disfunción de cuerdas vocales, invaginación intestinal, gastroenteritis, intoxicación alimentaria o escombroidosis.

Las **reacciones bifásicas** se definen como la recurrencia de síntomas después de la resolución aparente del episodio anafiláctico inicial, sin exposición adicional al agente causal⁷. La incidencia reportada en la bibliografía es extremadamente variable (1-20%)¹⁴, si bien su prevalencia real parece estar en torno al 5%¹⁵. Estas reacciones incluyen la recurrencia de cualquier síntoma, grave o no, por lo que las reacciones bifásicas clínicamente significativas que requieran medidas de estabilización y/o nuevas dosis de adrenalina probablemente sean aún más infrecuentes. La mayoría de las reacciones bifásicas suceden en las primeras 6-8 horas¹⁴, aunque se han descrito hasta 24 horas después.

TRATAMIENTO

La valoración de una paciente con anafilaxia debe comenzar desde el Triángulo de Evaluación Pediátrica. En caso de una anafilaxia “activa”, siempre nos encontraremos con un TEP inestable en cualquiera de sus variantes, desde una dificultad respiratoria hasta un fallo cardiorrespiratorio. Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, algunos pacientes pueden consultar cuando los síntomas ya se han resuelto de forma espontánea y presentar un TEP estable. En estos casos ha de individualizarse la necesidad de tratar. El manejo de la anafilaxia se resume en la figura 2.

Ante un paciente inestable, se realizará la valoración reglada ABCDE. Al igual que los antibióticos parenterales en la sepsis, en la anafilaxia la **adrenalina** es la única medicación de primera línea y se incluye dentro de la valoración inicial, ya que presenta un inicio de acción rápido y actúa a diferentes niveles:

- Vasoconstricción e inotropismo positivo: aumento del gasto cardíaco, aumento de la tensión arterial, disminución del edema de mucosas.
- Broncodilatador: disminución de las resistencias de la vía aérea.
- Supresión de los mediadores de histamina: frena la progresión de la reacción alérgica.

La adrenalina se debe administrar por vía intramuscular, ya que se consiguen picos plasmáticos más rápido que por vía subcutánea¹⁶, y en la cara anterolateral del tercio medio de la pierna, por ser la zona con menor probabilidad de alcanzar nervios o vasos principales.

La dosis es 0,01 mg/kg, lo que se consigue mediante la administración de 0,01 ml/kg de adrenalina sin diluir (1:1.000 = 1 mg/ml), hasta un máximo de 0,5 ml. En caso de respuesta insuficiente, se puede repetir la dosis cada 5-15 minutos.

También deben recibir adrenalina los pacientes con síntomas que puedan evolucionar a una anafilaxia¹⁰. Actualmente, no hay contraindicaciones absolutas para la administración de adrenalina. Además, la adrenalina intramuscular administrada en dosis apropiadas ha demostrado ser segura¹⁷. En los niños, los efectos adversos, que incluyen palidez, temblor y palpitations, son infrecuentes, leves y transitorios^{7,17}. Los efectos adversos graves, como arritmias ventriculares, crisis hipertensivas y edema pulmonar suelen ser secundarios a una sobredosis de adrenalina por cualquier vía de administración, aunque con mayor probabilidad por vía intravenosa¹⁷. Con todo esto, la recomendación general debería ser: **ante la duda, tratar**.

En caso de broncoespasmo se administrarán broncodilatadores de la misma forma que en las crisis asmáticas, y en caso de estridor laríngeo, se administrará adrenalina nebulizada¹⁰.

Los **corticoides y antihistamínicos no son fármacos de primera línea** y su administración no debe suponer nunca un retraso o alternativa a la administración de adrenalina. A nivel fisiopatológico, los antihistamínicos son los fármacos ideales, pero su lento inicio de acción hace que queden relegados al alivio de los síntomas cutáneos. En cuanto a los corticoides, a pesar de que no existe evidencia científica de que disminuyan el riesgo de reacción bifásica¹⁸, se recomienda su administración en todas las guías sobre anafilaxia. Se recomienda prolongar su administración en domicilio por vía oral durante 3 días⁹ (Tabla 3).

Una vez controlados los síntomas, se debe realizar una observación hospitalaria de 6 horas desde la administración de adrenalina (o el cese de los síntomas en caso de anafilaxia autolimitada previa a la valoración sanitaria), ya que es el intervalo

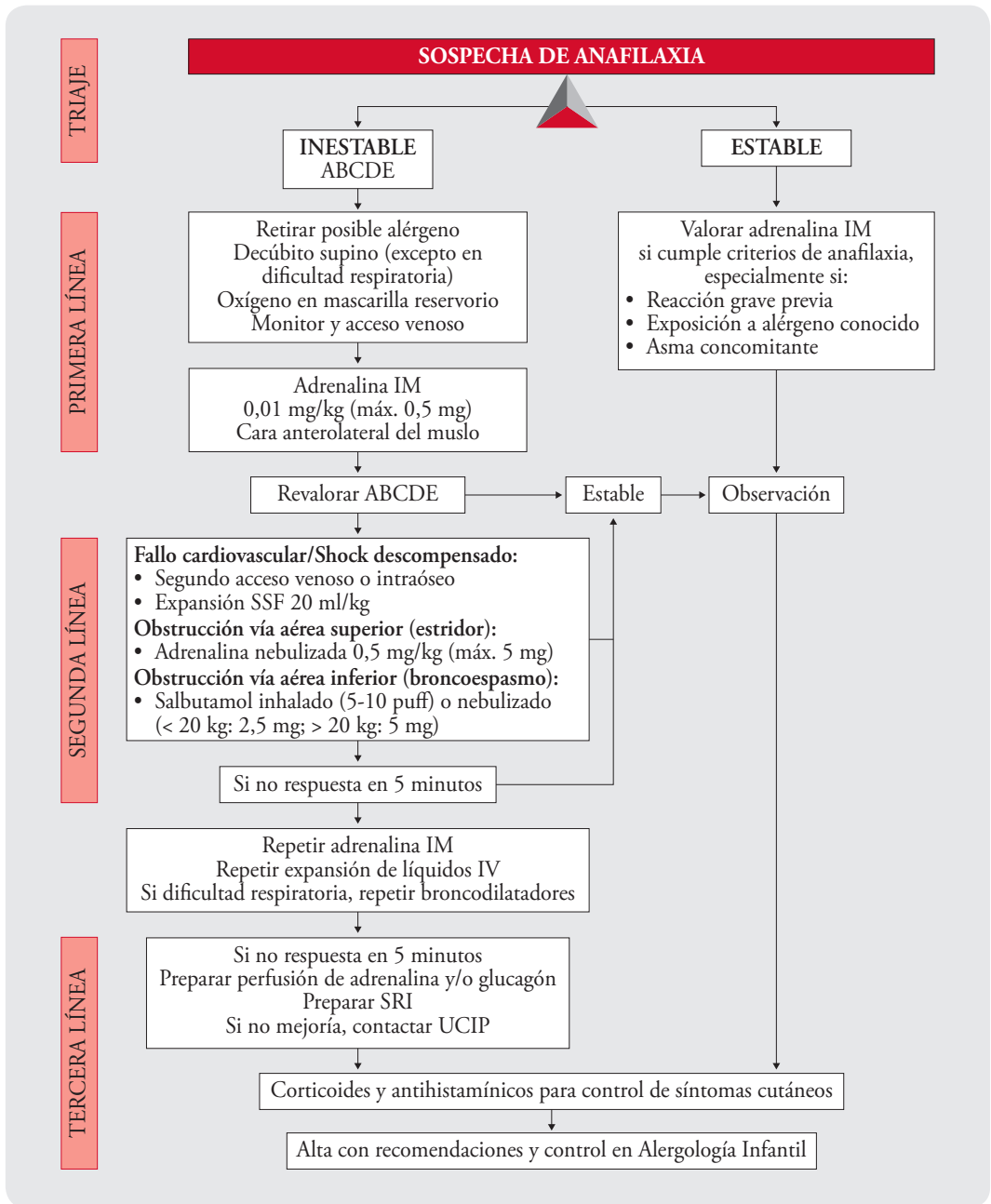


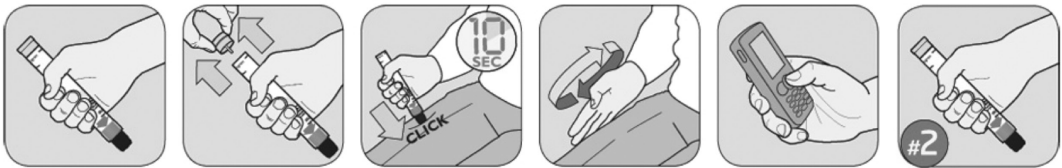
Figura 2. Manejo de la anafilaxia.

de tiempo en el que suceden la mayoría de las reacciones bifásicas¹⁹. En algunos casos se recomienda prolongar la observación hasta 24 horas: reacciones graves o que han requerido más de

una dosis de adrenalina, antecedentes de reacción bifásica, asma grave, posibilidad de persistencia de exposición al alérgeno o dificultad de acceso a Urgencias.

TABLA 3. Fármacos más utilizados

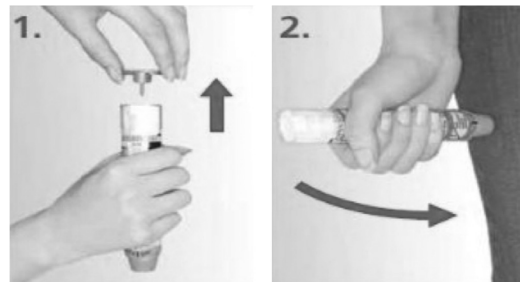
| Fármaco | Dosis | Preparación |
|----------------------|---|---|
| Adrenalina SC | 0,01 mg/kg en bolo | Adrenalina pura sin diluir (1:1.000 = 1 mg/ml) |
| Adrenalina IV | 0,1-1 µg/kg/min en perfusión continua | Diluir 1 mg de adrenalina (1:1.000) en 100 ml de SSF (1:100.000). 1 ml/h = 0,17 µg/min |
| Dexclorfeniramina IV | 0,15 mg/kg/6-8 h Máx. 5 mg/dosis | Sin diluir y en bolo lento |
| Glucagón IV | 20-30 µg/kg/dosis (máx. 1 mg), luego PC 5-15 µg/min | Injectar 1 ml de agua estéril en el vial que contiene el liofilizado, agitar y extraer. Uso inmediato a preparación |
| Hidrocortisona IV | 10-15 mg/kg (máx. 500 mg) | Diluir 50 mg en 1 ml de SSF y administrar lento |
| Metilprednisolona IV | 1-2 mg/kg/dosis, luego 0,5-2 mg/kg/día en 3 dosis (máx. 120 mg/día) | Reconstituir el vial con el disolvente que acompaña la presentación y administrar en bolo |
| Salbutamol | Nebulizado 0,15 mg/kg MDI 5-10 puff | Diluir con SSF hasta 2-2,5 ml |

**Figura 3.** Uso de autoinyectable Jext®.

PREVENCIÓN

Si durante el periodo de observación hospitalaria el paciente no presenta nuevos síntomas, puede ser dado de alta a domicilio. Todos los pacientes que han sufrido una anafilaxia deben recibir recomendaciones de **evitación de alérgeno**, educación sobre el uso de **autoinyectable de adrenalina** y derivación a **Alergología Infantil**^{7,9,10,20}:

- Informar a los pacientes y sus familias del alérgeno sospechado y los productos en los que se encuentra. En ocasiones, no se consigue identificar el detonante por lo que deberemos basarnos en la frecuencia de los alérgenos según edad.
- La familia debe ser capaz de identificar los primeros síntomas de una anafilaxia y disponer de autoinyectables de adrenalina. Existen dos presentaciones comerciales de 0,15 y 0,3 mg, para pacientes de 10-25 kg y más de 25 kg, respectivamente. En los pacientes de menos de 10 kg se

**Figura 4.** Uso de autoinyectable Altellus®.

valorará el riesgo-beneficio de forma individual. Se debe instruir a la familia en su utilización:

- Sentarse con el niño sobre las piernas.
- Con las piernas, sujetar las piernas del niño.
- Coger el autoinyectable, quitar el tapón de seguridad y agarrarlo con todos los dedos (como agarrar un palo, no como un lápiz).



Figura 5. Uso de autopinyectable Anapen®.

- Apoyar el autoinyectable sobre la pierna del niño (no golpear) y apretar firmemente o accionar el botón contando 10 segundos desde notar el chasquido.
- Masajear durante 10 segundos.
- Llamar al Servicio de Emergencias.
- Derivar a Alergología Infantil para un estudio completo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 391-7.
2. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Lickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systemic review. *Allergy.* 2013; 68: 1353-61.
3. Parlaman JP, Oron AP, Uspal NG, DeJong KN, Tieder JS. Emergency and hospital care for food related anaphylaxis in children. *Hosp Pediatr.* 2016; 6: 269-74.
4. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Múgica García MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45: 1027-39.
5. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137: 1128-37.e1
6. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(2 Suppl 2): S161-81.
7. Juliá JC, Sanchez CA, Alvarado MI, Álvarez F, Arroabarren E, Capataz M, et al. Manual de anafilaxia pediátrica. Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica. Disponible en: http://www.seicap.es/manual-de-anafilaxia-pediátrica_44775.pdf
8. Goetz V, Kim K, Stang AS. Pediatric anaphylaxis in the Emergency Department: Clinical presentation, quality of care and reliability of consensus criteria. *Pediatr Emerg Care.* 2019; 35: 28-31.
9. Cardona V, Cabañes N, Chivato T, De la Hoz B, Fernández M, Gangoi I, et al. Guía de actuación en anafilaxia: guía Galaxia 2016. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_556_galaxia_2016_SEAIC_compl.pdf
10. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014; 69: 1026-45.
11. Loprinzi Brauer CE, Motosue MS, Li JT, Hagan JB, Bellolio MF, Lee S, et al. Prospective validation of the NIAID/FAAN criteria for emergency department diagnosis of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4: 1220-6.
12. Sargant N, Erlewyn-Lajeunesse M, Bengier J. Does anaphylaxis masquerade as asthma in children? *Emerg Med J.* 2015; 32 :83-4.
13. Campbell RL, Li JT, Nicklas RA, Sadosty AT; Members of the Joint Task Force; Practice Parameter Workgroup. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113: 599-608.
14. Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 95: 217-26.
15. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Erwin P, Murad MH, Campbell RL. Time of onset and predictors of biphasic anaphylactic reactions: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 3: 408-16.
16. Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 101: 33-7.
17. Simons FE, Arduso LR, Biló MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 587-93.
18. Choo KJ, Simons FE, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (4): CD007596.
19. Liberman DB, Teach SJ. Management of anaphylaxis in children. *Pediatr Emerg Care.* 2008; 24: 861-6.
20. Sicherer SH, Simons FER; Section on Allergy and Immunology. Epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics.* 2017; 139(3). pii: e20164006.