

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL CONCEPTO  
Y TRATAMIENTO DE LA ANAFILAXIA REFRACTARIA**

CÓDIGO OIR: TFM.MMU.FJFS.MDLSCA.220309

*Facultad de Medicina Universidad Miguel Hernández*



**TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN MEDICINA DE  
URGENCIAS Y EMERGENCIAS 2021-2022**

- **Alumna:** María de la Sierra Cañamares Aranda
- **Modalidad:** Revisión Bibliográfica
- **Tutor:** Francisco Javier Fernández Sánchez
- **Presentación:** 8 de septiembre de 2022

# ÍNDICE

1. RESUMEN .....	4
2. ABSTRACT.....	5
3. INTRODUCCIÓN .....	6
4. OBJETIVOS.....	10
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
5.1. Diseño .....	10
5.2. Fuentes de obtención de datos.....	10
5.3. Tratamiento de la información .....	11
5.4. Selección final de los artículos.....	12
5.5. Extracción de datos .....	12
6. RESULTADOS.....	13
6.1. Concepto de la anafilaxia refractaria .....	18
6.2. Diferencias entre anafilaxia refractaria y anafilaxia bifásica y persistente.....	19
6.3. Tratamiento de la anafilaxia refractaria en Urgencias .....	19
7. DISCUSIÓN .....	23
8. CONCLUSIONES.....	24
9. BIBLIOGRAFÍA .....	25

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Resumen según el consenso de la reunión NIAID/FAAN, de los criterios diagnósticos de anafilaxia 2006 (1)(4)(5)(33).....	7
<b>Tabla 2.</b> Tratamiento convencional en Urgencias ante un episodio de anafilaxia.....	8
<b>Tabla 3.</b> Análisis de las características y objetivos de las 33 fuentes seleccionadas en la revisión bibliográfica .....	14
<b>Tabla 4.</b> Criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia refractaria persistente y bifásica (5).....	19
<b>Tabla 5.</b> Dosificación de adrenalina intravenosa en anafilaxia refractaria (Guía de actuación en anafilaxia, GALAXIA 2016 (4), adaptada de referencias 2 y 25) (21) .....	20
<b>Tabla 6.</b> Resumen de las diferentes líneas de tratamiento descritas para la anafilaxia refractaria.....	22

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Identificación y selección de estudios.....	13
--	----



## 1. RESUMEN

**Introducción:** La anafilaxia, es uno de los motivos de consulta más frecuentes valorados en los servicios de Urgencias tanto hospitalarias como extrahospitalarias. Se trata de una reacción sistémica masiva, secundaria a la liberación de mediadores inflamatorios tras la exposición de un alérgeno. El tratamiento de elección es la adrenalina intramuscular, pero no siempre su administración a dosis correcta garantiza la resolución del cuadro. Es a lo que se le llama anafilaxia refractaria. Se trata de una entidad en la que, a pesar de la administración de 3 dosis de adrenalina, persisten los síntomas. Existen pocos estudios con evidencia científica alta acerca del manejo de esta entidad, ya que depende del transcurso del episodio y de las características del paciente. Algunas opciones de tratamiento más aceptadas serían el glucagón o el azul de metileno entre otras.

**Objetivos:** Revisión bibliográfica del concepto y manejo de las situaciones en las que la anafilaxia no se resuelve con el tratamiento convencional de primera línea (anafilaxia refractaria) en la población adulta.

**Métodos:** Se realiza una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, MEDLINE, Web of Science, EMBASE y Scopus. También en las plataformas Clinicalkey y Science Direct y en fuentes de evidencia científica como Uptodate. Se formularon varias ecuaciones de búsqueda ante la escasa bibliografía acerca del tema, para obtener una amplia búsqueda y la mayor evidencia científica posible.

**Resultados:** De un total de 73 referencias, una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión estipulados se seleccionaron 33 artículos. Existe poca bibliografía acerca de esta entidad y, por ende, de su tratamiento. Se da mucha importancia al soporte y resucitación para controlar síntomas específicos, y se proponen varias líneas de tratamiento sin evidencia científica alta salvo el uso de adrenalina, existiendo escasos ensayos clínicos en este campo.

**Conclusiones:** El único tratamiento con evidencia científica y establecido como de elección a nivel mundial, es la adrenalina intramuscular a dosis correctas. Nunca debe retrasarse su administración una vez identificado el cuadro, ni sustituirse por ningún otro fármaco. No existen ensayos clínicos acerca del tratamiento de la anafilaxia refractaria, y todo está estipulado a través de consensos de los diferentes expertos.

**Palabras clave:** *Anafilaxia refractaria, Adrenalina, Tratamiento, Urgencias*

## 2. ABSTRACT

**Introduction:** Anaphylaxis is one of the most frequent reasons for consultation in both hospital and out-of-hospital emergency departments. It is a massive systemic reaction secondary to the release of inflammatory mediators after exposure to an allergen. The treatment of choice is intramuscular adrenaline, but its administration at the correct dose does not always guarantee resolution of the condition. This is called refractory anaphylaxis. This is an entity in which, despite the administration of 3 doses of adrenaline, symptoms persist. There are few studies with high scientific evidence on the management of this entity, as it depends on the course of the episode and the characteristics of the patient. Some of the most widely accepted treatment options are glucagon or methylene blue, among others.

**Objectives:** To review the literature on the concept and management of situations in which anaphylaxis does not resolve with conventional first-line treatment (refractory anaphylaxis) in the adult population.

**Methods:** A literature search was carried out in PubMed, MEDLINE, Web of Science, EMBASE and Scopus databases. We also searched the Clinicalkey and Science Direct platforms and scientific evidence sources such as Uptodate. Several search equations were formulated in view of the scarce literature on the subject, in order to obtain a broad search and as much scientific evidence as possible.

**Results:** A total of 73 references were retrieved, after applying the stipulated inclusion and exclusion criteria, 33 articles were selected. There is little literature on this entity, and therefore, on its treatment. Much importance is given to support and resuscitation to control specific symptoms and although several specific lines of treatment are proposed, none have high scientific evidence, except for the use of epinephrine, as there are few clinical trials in this field.

**Conclusions:** The only treatment with scientific evidence and established as the treatment of choice worldwide is intramuscular epinephrine at the correct doses. Its administration should never be delayed once the condition has been identified, nor should it be replaced by any other drug. There are no clinical trials about the treatment of refractory anaphylaxis, and everything is stipulated by consensus of the different experts.

**Key words:** *Refractory anaphylaxis, Epinephrine, Therapeutic, Emergency service.*

### 3. INTRODUCCIÓN

La anafilaxia, es uno de los motivos de consulta más frecuentes valorados en los servicios de Urgencias tanto hospitalarias como extrahospitalarias. Se trata de una reacción sistémica potencialmente severa, mediada por la liberación masiva de mastocitos y/o basófilos tras la exposición a un agente alérgeno (5). Esta reacción puede tener su origen en causas inmunológicas (en su mayoría mediadas por IgE) y en otras ocasiones (1), puede ser por causas desconocidas, o por desórdenes de los mastocitos. (5) Los alérgenos que con más frecuencia desembocan en una anafilaxia, son los alimentos, los fármacos, el veneno de ciertos insectos y el ejercicio. Afortunadamente tiene un pronóstico global bueno, con una tasa de muerte por debajo del 1%. Existen estudios epidemiológicos, que indican que la incidencia de la anafilaxia está en alza en España, siendo el grupo de edad más frecuente de 0 a 4 años, aunque la prevalencia de una final fatal, es más común en los grupos mayores, probablemente secundario a las comorbilidades (4) (6) (8).

El manejo óptimo de la anafilaxia en Urgencias, de acuerdo con las recomendaciones de las guías de práctica clínica tanto nacionales como internacionales, consistiría en la identificación y diagnóstico precoz de la misma, la administración lo antes posible de la dosis correcta intramuscular de adrenalina y las recomendaciones al alta del paciente, para evitar un nuevo episodio.(7) No disponemos de una definición de anafilaxia universalmente aceptada ni unos criterios patognomónicos establecidos que nos permitan establecer su diagnóstico, es probable que esto sea la principal causa del infradiagnóstico de esta patología (6). En el 80% de los casos, siempre se van a encontrar síntomas cutáneos, acompañados de manifestaciones a otros niveles. En los casos más raros (20%) no existirán síntomas cutáneos, presentando únicamente hipotensión, haciendo aún más difícil su identificación. Existen autores, que dudan del diagnóstico de anafilaxia, en pacientes con urticaria y/o manifestaciones a otros niveles, si no va acompañado de hipotensión y obstrucción de vía aérea (alta o baja). También se ha descrito que los síntomas digestivos están relacionados con una afectación más grave de la anafilaxia, tal y como describe Simon GA en su artículo “*Clinical features and severity grading of anaphylaxis*” (9). Por supuesto, la exposición a un alérgeno conocido por el paciente, establecería el diagnóstico de cualquier sintomatología posterior al contacto. Dada la existencia de toda esta variabilidad en la presentación de la enfermedad, se ha llegado a un consenso en la reunión NIAID/FAAN, exponiendo unos criterios diagnósticos. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Resumen según el consenso de la reunión NIAID/FAAN, de los criterios diagnósticos de anafilaxia 2006 (1)(4)(5)(33)

El diagnóstico de anafilaxia es probable, cuando se cumpla uno cualquiera de los siguientes 3 criterios	
1.	Comienzo brusco de la enfermedad (de minutos a horas) a nivel cutáneo, o mucosas, o ambas (prurito, flushing, urticaria generalizada, edema de úvula, lengua o labios), acompañado al menos de uno de los siguientes <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Compromiso respiratorio (disnea, sibilancias, estridor, broncoespasmo, disminución del flujo espiratorio pico, hipoxemia)</li> <li>b. Hipotensión o síntomas asociados a disfunción orgánica (shock, síncope, incontinencia)</li> </ol>
2.	Dos o más síntomas de los expuestos a continuación, tras la exposición a un probable alérgeno (minutos a horas después) <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Afectación de piel o mucosas</li> <li>b. Compromiso respiratorio</li> <li>c. Hipotensión o síntomas de disfunción orgánica</li> <li>d. Síntomas digestivos persistentes (vómitos, dolor abdominal..)</li> </ol>
3.	Hipotensión tras exposición a un alérgeno conocido para el paciente en cuestión (minutos a varias horas) <ol style="list-style-type: none"> <li>a. En niños y lactantes, descenso superior al 30% de la tensión arterial sistólica (TAS)               <ol style="list-style-type: none"> <li>i. &lt; 70 mmHg de 1 mes a 1 año de edad</li> <li>ii. &lt; 70 mmHg + (2 × edad)] de 1 a 10 años</li> <li>iii. &gt;90 mmHg de 11 a 17 años</li> </ol> </li> <li>b. En adultos, TAS inferior a 90 mmHg o descenso superior al 30% con respecto a la basal</li> </ol>

La gravedad del episodio, según describe “Brown S.G.A”. en *Journal of Allergy and Clinical Immunology* en su artículo (9), depende de la rapidez en la que se instauran los síntomas, el tipo de alérgeno que lo provoca y su vía de entrada y los órganos afectados. Adicionalmente, las características y antecedentes del paciente, como broncopatía (más frecuentemente asma), cardiopatía en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o betabloqueantes, así como presencia de mastocitosis, hacen que la tasa de mortalidad sea mayor. (9)(19) Se comenta igualmente en el artículo, que las reacciones anafilácticas más graves son las que cursan con compromiso respiratorio (cianosis y saturación igual o menor al 92%) y neurológico además de hipotensión. Es por ello, que es fundamental aplicar el protocolo

ABCDE, que permite evaluar la situación respiratoria, cardiovascular y estado de consciencia del paciente, ante el primer contacto con el paciente.

Hay que mencionar que también podemos ayudarnos de algunas pruebas de laboratorio, tal y como describen “Lin, R. Y. et al” en su estudio (13). Pueden servir de ayuda la determinación de los niveles plasmáticos de histamina o de triptasa sérica(33), siendo esta última la prueba más útil para el diagnóstico, pudiendo elevarse de 15 minutos a 3 horas tras el inicio de los síntomas, por lo que se aconseja la toma de al menos, tres muestra

El tratamiento convencional de la anafilaxia, se puede resumir en la precoz administración de adrenalina intramuscular a dosis correctas (4)(5)(6)(7)(12)(14)(15)(17)(21), acompañado de todo el tratamiento de soporte y el utilizado para paliar los síntomas que se presentan en el cuadro clínico concreto del paciente, ya que como se ha explicado anteriormente, se trata de una patología muy heterogénea y tanto los síntomas, como la gravedad pueden ser muy distintos de una situación a otra.

A continuación, se realiza un cuadro resumen del tratamiento que habitualmente se utiliza en Urgencias cuando se identifica esta patología:

**Tabla 2.** Tratamiento convencional en Urgencias ante un episodio de anafilaxia

TRATAMIENTO	ADMINISTRACIÓN	VENTAJAS	INCONVENIENTES
<b>Adrenalina</b> (4)(5)(6)(7)(12) (14) (15)(1)(21)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vía intramuscular en cara anterolateral del muslo</li> <li>- Dosis de 0.3-0.5 mg en adultos, que pueden repetirse de 5 a 15 minuto</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><u>TRATAMIENTO DE ELECCIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ vasoconstricción y la resistencia vascular periférica</li> <li>- ↓ el edema mucoso</li> <li>- Efecto inotrópico y cronotrópico positivo</li> <li>- ↑ broncodilatación</li> <li>- ↓ liberación de mediadores de la inflamación</li> </ul>	<p>Efectos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Con la dosis terapéutica: miedo, ansiedad, inquietud, temblores, palidez, cefalea, mareos, palpitaciones (más frecuentes)</li> <li>- Por sobredosis, interacción con otros fármacos o comorbilidades: arritmias, isquemia, hemorragias, edema</li> </ul>
<b>Oxigenoterapia y broncodilatadores</b>	<p>De forma precoz y en forma de Venturi o reservorio manteniendo saturaciones &gt;95% (4)</p> <p>Broncodilatadores con cámara inhalatoria o en nebulización (4)(17)</p>	<p>A alto flujo mantiene permeable la vía aérea (4)</p> <p>Todas las guías apoyan el uso de broncodilatadores en anafilaxias con broncoespasmo asociado, si es refractario a la adrenalina.</p>	<p>En ocasiones no es suficiente si existe gran colapso de la vía aérea y es preciso otras intervenciones</p>

<b>Sueroterapia</b>	<p>Vía periférica con calibre grueso y administrar a mayor o menor ritmo en función de la tensión arterial</p> <p>No hay evidencia de que la solución coloidal sea superior a la cristaloidal (26)</p>	<p>Previene hipotensión desencadenada por el aumento de permeabilidad vascular, la extravasación del plasma sanguíneo y la disminución del retorno venoso a pesar de no presentar inestabilidad hemodinámica (4)(21)(22)</p>	<p>- Acidosis metabólica hiperclorémica tras varios litros de SSF 0.9%* (26).</p> <p>- Alteración de electrolitos (27).</p> <p>- Sobrecarga de volumen en pacientes nefróticos o cardiopatas(4)</p>
<b>Antihistamínicos</b>	<p>Segunda línea de tratamiento</p> <p>Único disponible por vía IV es la dexclorfeniramina Ampollas de 5 mg cada 6-8h (dosis máxima 18 mg diarios) (4)</p>	<p>Los inhibidores de la H1 podrían paliar todas aquellas acciones que estén mediadas por la liberación masiva de la histamina (4)(26)</p> <p>Tienen un rango de seguridad bastante alto (4)</p>	<p>Hay escasa evidencia científica de su eficacia (4)</p> <p>No se pueden dar en monoterapia y jamás sustituirá a la adrenalina (4)(12)(26)</p>
<b>Corticoides</b>	<p>Intravenosa</p> <p>Los más utilizados son la hidrocortisona (no se tiene evidencia de la dosis correcta) pero su acción es mas rápida, y la metilprednisolona a dosis entre 60-100 mg (4)</p>	<p>Podrían acortar las reacciones prolongadas y mejorar las asociadas a broncoespasmo (4)(14)(21)(26)</p> <p>Podría prevenir la anafilaxia bifásica (4)(14)(16)(7)(17)(26)(33)</p>	<p>No tienen una eficacia con una alta evidencia científica</p> <p>Podría aumentar de la morbilidad e ingresos en UCI**(16)(17)(18)</p> <p>Pueden tardar en hacer efecto de 4 a 6 horas. (4)(26)(26)(33)</p>

\*SSF: solución salina fisiológica al 0.9% \*\*UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

En conclusión, nada debe retrasar la correcta administración de adrenalina intramuscular una vez se identifica o se sospecha un episodio de anafilaxia, ya que éste es el único fármaco que ha presentado verdadera evidencia científica.

Una vez entendemos el concepto y el manejo de la anafilaxia convencional en Urgencias, nos centraremos en la anafilaxia refractaria, aquella que no se resuelve con el tratamiento convencional de primera línea y su manejo. Elaboramos la siguiente pregunta, usando la estrategia PICO para llevar a cabo nuestro trabajo:

- Pacientes: aquellos que sufren episodio de anafilaxia refractaria
- Intervención: alternativas de tratamiento tras las tres dosis de adrenalina correspondientes
- Comparación: función de los diferentes tratamientos propuestos
- Outcome/Resultados: evidencia científica de la eficacia de dichos tratamientos

#### **4. OBJETIVOS**

El objetivo principal de este trabajo consiste en la revisión bibliográfica del concepto y las diferentes líneas de tratamiento en las situaciones en las que la anafilaxia no se resuelve con el tratamiento convencional de primera línea (anafilaxia refractaria) en la población adulta en Urgencias

Objetivos secundarios:

- Definir concepto de la anafilaxia refractaria
- Diferenciar anafilaxia refractaria de anafilaxia bifásica y persistente
- Describir las diferentes líneas de tratamiento propuestas en la anafilaxia refractaria

#### **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

##### **5.1. Diseño**

Se ha realizado una revisión bibliográfica a través del análisis de las diferentes fuentes obtenidas; artículos, metaanálisis, guías de práctica clínica, ensayos clínicos y revisiones sobre la definición, manejo y tratamiento de la anafilaxia y sus diferentes presentaciones y complicaciones en los Servicios de Urgencias

##### **5.2. Fuentes de obtención de datos**

Se ha obtenido la información a través de la consulta y acceso, por medio de la Internet, a las siguientes bases de datos bibliográficas pertenecientes al ámbito de las ciencias de la salud: PubMed, MEDLINE, Web of Science, EMBASE, Cochrane Library y Scopus. También se ha llevado a cabo una búsqueda en las plataformas Clinicalkey y Science Direct, así como en fuentes de evidencia científica como Uptodate. Se analizaron además las referencias bibliográficas de los diferentes artículos seleccionados, con el fin de rescatar otros estudios potencialmente incluíbles para la revisión y se solicitó material acerca del tema a especialistas en este campo, que también aportaron algunos artículos y guías útiles

### 5.3. Tratamiento de la información

La pregunta clínica se identificó y formuló acorde al sistema PICO (Patología de interés, Intervención/exposición, Comparación, Outcome/resultado). Para realizar una óptima revisión y obtener mejores resultados en las bases de datos, se accedió al DeSC para definir los “Descriptores en Ciencias de la Salud”. A través de la consulta al DeSC, se introdujeron las palabras claves obtenidas del análisis PICO y posteriormente se buscó el identificador único para ver si los descriptores DeSC coincidían con los de Medical Subject Headings (MeSH). Todas las palabras clave estaban incluidas como MeSH, salvo “refractory anaphylaxis”, que se tuvo que añadir como texto completo en los campos de título y resumen. Se hizo lo mismo con el resto de descriptores con el fin de ampliar la búsqueda y obtener la máxima evidencia posible. Los operadores booleanos que se emplearon fueron: AND y OR.

Se realizaron diferentes ecuaciones de búsqueda, ya que se encontró muy poca bibliografía que se base únicamente en la anafilaxia refractaria, por lo que fue necesario revisar aquellos artículos que hablan de la adrenalina como tratamiento y del propio manejo habitual de la anafilaxia convencional en Urgencias.

Las diferentes ecuaciones que se utilizaron fueron:

- “Refractory anaphylaxis” [Title/Abstract] AND “Therapeutic”[MeSH Terms] OR “Therapeutic”[Title/Abstract] AND “Emergency Service”[MeSH Terms] OR “Emergency Service”[Title/Abstract]
- “Anaphylaxis”[MeSH Terms] OR “Anaphylaxis”[Title/Abstract] AND “Epinephrine”[MeSH Terms] OR “Epinephrine”[Title/Abstract] AND “Emergency Service”[MeSH Terms] OR “Emergency Service”[Title/Abstract]
- “Refractory anaphylaxis” [Title/Abstract] AND “Epinephrine”[MeSH Terms] OR “Epinephrine”[Title/Abstract] AND “Emergency Service”[MeSH Terms] OR “Emergency Service”[Title/Abstract]

Esta estrategia de búsqueda se adecuó a las particularidades de cada base de datos consultada.

#### **5.4. Selección final de los artículos**

Se seleccionaron para la revisión y análisis, los artículos que cumplieron los siguientes aspectos:

- Criterios de inclusión:
  - Artículos adecuados al objetivo de la búsqueda (tratamiento y manejo de la anafilaxia refractaria en los servicios de Urgencias).
  - Artículos escritos en inglés o español.
  - Cualquier año de publicación (por escasa bibliografía)
  - Artículos originales
  
- Criterios de exclusión
  - Artículos de escaso contenido o desactualizados
  - No poder recuperar el texto completo del artículo.
  - Resúmenes de congresos, críticas, y estudios clínicos en no humanos
  - Población pediátrica

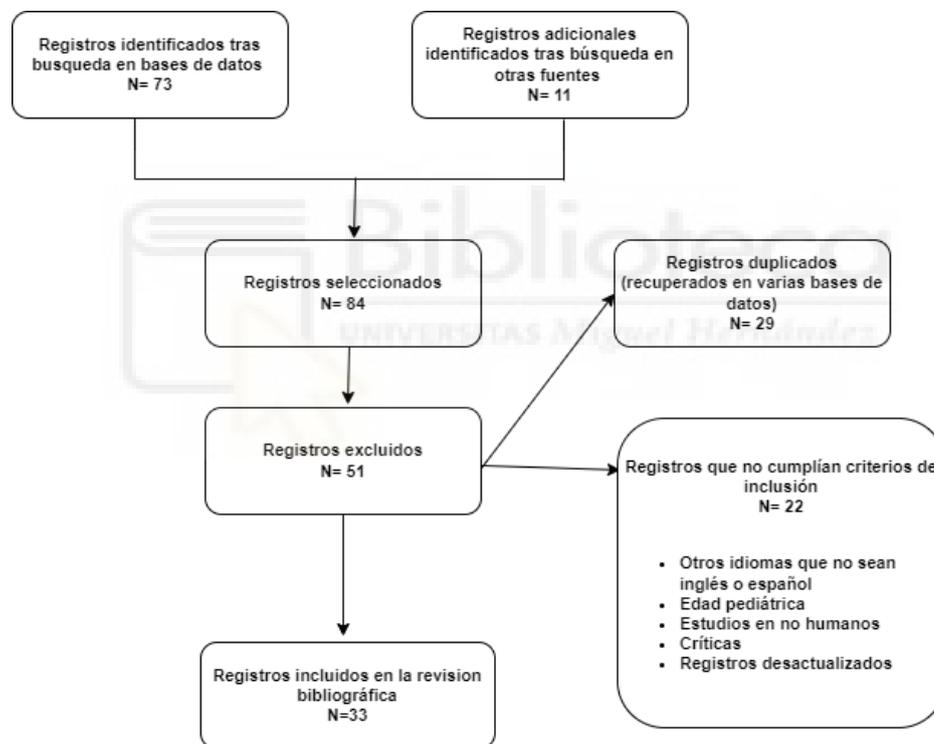
Finalmente se seleccionaron 33 referencias bibliográficas. Para proceder a la inclusión, se revisaron los abstracts, y posteriormente los artículos completos con el fin de decidir si la información que contenían estaba o no relacionada con nuestro objetivo.

#### **5.5. Extracción de datos**

Se analizaron las fuentes seleccionadas, y basándonos en los objetivos del trabajo, se han realizado tres tablas, una en las que se expone la finalidad de cada trabajo seleccionado, y otras dos, resaltando los aspectos más importantes del concepto y de los tratamientos incluidos en el manejo de la anafilaxia refractaria. Casi todo son descripciones o revisiones, ya que no existen ensayos clínicos al respecto, aunque sí se han encontrado algunos casos experimentales descritos.

## 6. RESULTADOS

Tras aplicar los criterios de búsqueda se recuperaron un total de 84 referencias: 73 de ellas (correspondiente al 86.9% de los artículos totales), se encontraron en las bases de datos anteriormente citadas, mientras que los 11 restantes, se obtuvieron mediante búsqueda manual en los listados bibliográficos de los artículos seleccionados o por medio de artículos aportados y recomendados por especialistas en la materia. Tras depurar los 29 estudios duplicados (bien por encontrar el mismo artículo en la diferentes bases de datos o por ser versiones del mismo), el resto se sometió a los criterios de inclusión y exclusión, tras los cuales fue posible seleccionar un total de 33 artículos para su posterior revisión y análisis.



*Figura 1. Identificación y selección de estudios*

**Tabla 3.** Análisis de las características y objetivos de las 33 fuentes seleccionadas en la revisión bibliográfica

Nº REF*	TÍTULO	AUTOR	AÑO	TIPO DE TRABAJO	IDIOMA	OBJETIVO
1	<i>Anaphylaxis in the emergency department: reflections from the medical specialty of allergy and clinical immunology</i>	Miguel Ángel Tejedor Alonso 1, José María Olaguibel Rivera	2015	Revisión	Español	Reflexión acerca del manejo de la anafilaxia en Urgencias, exponiendo los errores más frecuentes y el correcto manejo tanto en ese momento como al alta
2	<i>Refractory anaphylaxis: Treatment algorithm</i>	Nicholas Sargant et al	2021	Revisión	Inglés	Revisión del algoritmo de tratamiento en la anafilaxia refractaria
3	<i>Time of Onset and Predictors of Biphasic Anaphylactic Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis</i>	Sangil Lee, et al	2015	Metaanálisis	Inglés	Revisión de diferentes estudios acerca de la anafilaxia bifásica para establecer el tiempo estimado de aparición
4	<i>Guía de actuación en ANAFILAXIA: GALAXIA 2016</i>	Victoria Cardona et al	2016	Guía de práctica clínica	Español	Actualización de la guía consensuada española sobre actuación en anafilaxia.
5	<i>Persistent, refractory, and biphasic anaphylaxis: A multidisciplinary Delphi study</i>	Timothy E. Dribin et al	2020	Revisión	Inglés	Desarrollar un consenso entre los mayores expertos sobre el tema mediante método Delphi de la definición de anafilaxia persistente, refractaria y bifásica
6	<i>Anaphylaxis management. Why are guidelines inconsistent? A rapid review of advanced life support guidelines for cardiac arrest associated with anaphylaxis</i>	Amy Dodd et al	2021	Revisión	Inglés	Revisión de la guía de soporte vital avanzado en paradas cardiorrespiratorias asociadas a la anafilaxia.
7	<i>Anaphylaxis Emergency Department Treatment</i>	Kelly McHugh,, Zachary Repanshek	2021	Revisión	Inglés	Revisión del manejo de la anafilaxia en Urgencias, y de sus líneas de tratamiento y complicaciones posibles (shock anafiláctico, anafilaxia refractaria o bifásica)
8	<i>Epidemiology of Anaphylaxis</i>	M.A. Tejedor Alonso et al	2015	Revisión	Inglés	Revisión de la incidencia de los casos de anafilaxia en Urgencias y el porcentaje que tienen un final fatal

9	<i>Clinical features and severity grading of anaphylaxis</i>	Simon G.A. Brown	2004	Análisis retrospectivo	Inglés	Desarrollo de un sistema simple para definir y graduar los episodios de anafilaxia y poder predecir los indicadores de gravedad.
10	<i>Sugammadex in the management of rocuronium-induced anaphylaxis</i>	N. J. McDonnell et al	2010	Caso clínico	Inglés	Caso clínico de varón de 33 años, que respondió a la administración de sugammadex tras una reacción anafiláctica durante la anestesia, por administración de rocuronio
11	<i>Sugammadex in rocuronium anaphylaxis: dose matters</i>	F. Barthel et al	2011	Caso clínico	Inglés	Caso clínico de mujer de 44 años, que respondió a la administración de sugammadex tras una reacción anafiláctica durante la anestesia, por administración de rocuronio
12	<i>Anaphylaxis</i>	F. Estelle R. Simons	2008	Revisión	Inglés	Revisión de la definición, fisiopatología de la anafilaxia y de su manejo y tratamiento en Urgencias
13	<i>Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study</i>	Robert Y. Lin et al	2000	Revisión	Inglés	Relacionar el aumento de los niveles de histamina y triptasa en sangre en los pacientes con los síntomas presentados en episodios de anafilaxia en Urgencias
14	<i>The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter</i>	P. Lieberman et al	2005	Revisión	Inglés	Revisión sistemática del tratamiento y los mecanismos más frecuentes desencadenantes de anafilaxia.
15	<i>Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection</i>	F. Estelle et al	2001	Ensayo clínico	Inglés	Estudio prospectivo, aleatorizado, ciego, controlado por placebo, cruzado con 6 vías que compara la eficacia de la adrenalina subcutánea versus la intramuscular
16	<i>Anaphylaxis Management: Time to Re-Evaluate the Role of Corticosteroids</i>	Dianne E. Campbell	2019	Revisión	Inglés	Revisión acerca del papel de los corticoides en el tratamiento de la anafilaxia
17	<i>Evidence update for the treatment of anaphylaxis</i>	Amy Dodd et al	2021	Revisión	Inglés	Actualización del tratamiento de la anafilaxia en Urgencias

18	<i>Evaluation of Prehospital Management in a Canadian Emergency Department Anaphylaxis Cohort</i>	Sofianne Gabrielli	2019	Estudio de cohortes	Inglés	Evaluar el manejo prehospitalario de la anafilaxis a través de la medición de los efectos negativos de la adrenalina comparado con el de los antihistamínicos y corticoides tras su administración para el tratamiento de anafilaxia
19	<i>Refractory Anaphylaxis: Data From the European Anaphylaxis Registry</i>	Wojciech Francuzik 1 et al	2019	Estudio observacional	Inglés	Investigar la prevalencia de la anafilaxia refractaria entre los casos de anafilaxia convencional y describir los síntomas y factores que aumentan el riesgo episodio refractario.
20	<i>Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: A systematic review and meta-analysis</i>	Nandinee Patel et al	2021	Metaanálisis	Inglés	Realizar una revisión sistemática y metaanálisis de los estudios publicados acerca del número de dosis de adrenalina que podrían administrarse de forma segura en la anafilaxia
21	<i>Clinical Observations on the Pathophysiology and Treatment of Anaphylactic Cardiovascular Collapse</i>	M. McD. Fisher	2000	Estudio observacional	Inglés	Analizar los efectos secundarios cardiovasculares más frecuentes de la adrenalina en pacientes que han sufrido episodio de anafilaxia
22	<i>Cardiovascular changes during peanut-induced allergic reactions in human subjects</i>	Mónica Ruiz-García et al	2021	Ensayo clínico	Inglés	Evaluación de los cambios en la función cardiovascular durante un episodio de anafilaxia inducido
23	<i>Why chest compressions should start when systolic arterial blood pressure is below 50 mm Hg in the anesthetized patient</i>	Nigel J.M-Harper et al	2020	Revisión	Inglés	Exponer los signos de fallo circulatorio y plantear de forma objetiva cuando iniciar compresiones torácicas en diferentes escenarios, como la anafilaxia
24	<i>Anaphylaxis Refractory to intramuscular adrenaline during in-hospital food challenges: A case series and proposed management</i>	Cherry Alviani et al	2020	Casos clínicos	Inglés	Describir la experiencia de episodios de anafilaxia refractaria tratados con infusión intravenosa de adrenalina
25	<i>Insect sting anaphylaxis; prospective evaluation of treatment with iv** adrenaline and volume resuscitation</i>	S. G. A Brown et al	2004	Estudio observacional	Inglés	Evaluar y establecer un protocolo de tratamiento en la anafilaxia, evaluando las respuestas a los diferentes tratamientos de soporte concomitante a la adrenalina

26	<i>Pharmacotherapy in refractory anaphylaxis: when intramuscular epinephrine fails</i>	Ann M. Kempa and Stephen F. Kemp	2014	Revisión	Inglés	Ofrecer una visión basada en la evidencia de las diferentes opciones farmacológicas disponibles en la anafilaxia refractaria cuando la adrenalina intramuscular, no resuelve los síntomas
27	<i>Management of anaphylaxis: a systematic review</i>	S. Dhami et al	2013	Revisión	Inglés	Evaluar la efectividad del manejo de la anafilaxia y las opciones farmacológicas y no farmacológicas tanto en el momento agudo como a futuro
28	<i>Towards evidence based emergency medicine: Best BETs from the Manchester Royal Infirmary</i>	Thomas M, Crawford I	2016	Revisión	Inglés	Revisión acerca de los beneficios del uso del glucagón en los casos de anafilaxia refractaria
29	<i>Methylene blue for refractory anaphylaxis. Is it a magic bullet?</i>	Senthilkumaran, S et al	2013	Caso clínico	Inglés	Comentario acerca de caso clínico en el que se utilizó azul de metileno en un episodio de anafilaxia
30	<i>Methylene blue for the treatment of refractory anaphylaxis without hypotension</i>	Cindy S. Bauer et al	2013	Caso clínico	Inglés	Descripción de caso clínico de mujer de 43 años, en el que se administró azul de metileno en episodio de anafilaxia refractaria
31	<i>Anaphylaxis with Associated Fibrinolysis, Reversed with Tranexamic Acid and Demonstrated by Thrombelastography</i>	R. L. De Souza et al	2004	Caso clínico	Inglés	Se presentan cuatro casos en los que la anafilaxia estaba en relación con la fibrinólisis durante la anestesia, y el beneficio del uso de ácido tranexámico
32	<i>Guía de actuación en anafilaxia</i>	Servicio de Alergología del H. La Fe de Valencia	2013	Revisión	Español	Díptico con el resumen de la actuación en la anafilaxia
33	<i>World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis</i>	F. Estelle R. Simons	2021	Revisión	Inglés	Documentar en una guía manejo y tratamiento de los episodios de anafilaxia.

\*Nº REF: número de referencia bibliográfica.

\*\*IV: Intravenoso

## 6.1. Concepto de la anafilaxia refractaria

No existe una definición totalmente consensuada para la anafilaxia refractaria. El Registro Europeo de la Anafilaxia (*European Anaphylaxis Registry*) establece que estamos ante un episodio de anafilaxia refractaria cuando, a pesar de la administración con al menos dos dosis de adrenalina intramuscular con 300 µg de dosis mínima, no se consigue frenar el episodio (19). Sin embargo, “Nicholas Sargant et al” en su artículo de 2021, exponiendo la reciente propuesta del comité de EEUU, de denominar anafilaxia refractaria a cualquier situación que requiera más de tres dosis apropiadas de adrenalina o el inicio de perfusión intravenosa de adrenalina, una definición, que no hace referencia específicamente a la infructuosa respuesta al tratamiento, pero va implícito, al referir que se inicia otra línea de administración de adrenalina (2). Del mismo modo, “Timothy E. Dribin et al”, expone en su trabajo las conclusiones tras el consenso mediante el método Delphi de los mayores expertos sobre el tema, proponiendo que sean necesarias tres o más dosis en lugar de dos, o, el inicio de la perfusión de adrenalina para considerarse refractaria (5). Con las mismas conclusiones, “Nandinee Patel et al” presenta un metaanálisis concluyendo que un 3.4% (95% CI 1.9%-5.9%) de los tratados con adrenalina en casos refractarios, tienen una respuesta subóptima a dos dosis, pero que en muchos casos responden a tres dosis. (20) También se ha llegado al acuerdo de que la definición de anafilaxia refractaria no depende de la duración de los síntomas y de los hallazgos en la exploración física, pero si lo hace de la persistencia de la anafilaxia, tras la administración apropiada de adrenalina y el manejo de los síntomas específicos encontrados en la exploración física (5). Por lo que, a pesar de las discrepancias entre algunos estudios, se llega a la conclusión de que la definición más aceptada sería: toda aquella situación en la que persistan los síntomas de anafilaxia a pesar de la correcta administración de adrenalina en tres ocasiones, o el inicio de la perfusión de la misma, además de los tratamientos dirigidos a los síntomas específicos del cuadro.

Se trata de una entidad que ocurre con baja frecuencia, el Registro Europeo de la Anafilaxia (*European Anaphylaxis Registry*), expone tasas de que sólo el 0.37% de todos los episodios de anafilaxia reportados, pertenecen a episodios refractarios, siendo 9 veces más frecuente encontrarlos en ámbito perioperatorio que en ámbitos comunes extrahospitalarios. (19). La anafilaxia refractaria probablemente tenga su origen en la confluencia de varias situaciones, siendo éstas: la liberación masiva de mediadores inflamatorios, adrenalina insuficiente (por

dosis bajas y por el escaso volumen circulatorio para distribuir el fármaco) y una posible situación de taquifilaxia.

## 6.2. Diferencias entre anafilaxia refractaria y anafilaxia bifásica y persistente

*Tabla 4. Criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia refractaria persistente y bifásica (5)*

ANAFILAXIA PERSISTENTE
<p>Su diagnóstico es altamente probable cuando se cumple el siguiente criterio*:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Presencia durante al menos 4 horas, de los síntomas y/o hallazgos clínicos expuestos en el consenso de los criterios diagnósticos de anafilaxia de la NIAID/FAAN de 2006.</li> </ul>
ANAFILAXIA REFRACTARIA
<p>Su diagnóstico es altamente probable cuando se cumplen los siguientes dos criterios**:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Presencia de anafilaxia tras la administración de la dosis correcta de adrenalina*** y de los medicamentos dirigidos al control de los síntomas del cuadro.(por ejemplo, sueroterapia para la hipotensión)</li> <li>❖ El cuadro inicial debe haber sido tratado con al menos 3 o más dosis de adrenalina, o haberse iniciado perfusión intravenosa de la misma.</li> </ul>
ANAFILAXIA BIFÁSICA
<p>Su diagnóstico es altamente probable cuando se cumplen los siguientes cuatro criterios*:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Tanto los síntomas de la reacción inicial, como los de la reacción recurrente, deben estar expuestos en el consenso de los criterios diagnósticos de anafilaxia de la NIAID/FAAN de 2006.</li> <li>❖ Los síntomas y/o hallazgos clínicos iniciales deben haber sido totalmente resueltos antes del nuevo o recurrente episodio</li> <li>❖ No puede haber otra nueva exposición al alérgeno que ocasionó los síntomas y/o hallazgos clínicos de la reacción inicial antes del inicio del nuevo o recurrente episodio</li> <li>❖ El nuevo o recurrente episodio debe ocurrir entre la primera y las 48 horas siguientes de la resolución completa de los síntomas y/o hallazgos clínicos iniciales.</li> </ul>

*\*El diagnóstico de la anafilaxia bifásica y persistente es independiente del manejo del cuadro inicial*

*\*\*La anafilaxia refractaria no depende de la duración de los síntomas o hallazgos clínicos iniciales*

*\*\*\*La dosis apropiada de adrenalina es de 0.01 mg/kg por vía intramuscular, con un máximo de dosis de 0.5 mg*

## 6.3. Tratamiento de la anafilaxia refractaria en Urgencias

Tras haber administrado las correspondientes y adecuadas dosis de adrenalina, por vía intramuscular a nuestro paciente que está sufriendo una anafilaxia, y observamos que los síntomas prevalecen, deben tomarse una serie de medidas. Por supuesto, en todo momento el paciente debe estar con monitorización, incluyendo electrocardiograma, pulsioximetría y tomas de tensión arterial continuas. Todo el equipo debe estar atento para identificar rápidamente los efectos secundarios de la medicación, así como los posibles errores de dosificación (2).

La gran mayoría de los artículos seleccionados, hablan, o al menos mencionan las posibles líneas de tratamiento en la anafilaxia refractaria, y las opciones de dosificación de la adrenalina tras ver que la dosis inicial no ha sido efectiva, pero todos con una baja evidencia científica. Se han recopilado 17 revisiones, 2 metaanálisis, 5 estudios observacionales, 6 casos clínicos y 1 guía de práctica clínica. Se han incluido 2 ensayos clínicos, uno que compara la eficacia de la adrenalina en dos formas de administración (intravenosa e intramuscular), y otro, donde se provoca la anafilaxia, a pacientes con historia de alergias a frutos secos, para ver los cambios cardiovasculares que produce la administración de adrenalina. En ambos se administra adrenalina a todos los participantes, y nunca se sustituye por otra línea de tratamiento, ya que sería un problema ético, no dar el tratamiento que se considera el más eficaz en una patología que es tiempo-dependiente y potencialmente severa.

La dosificación específica de adrenalina y las medidas farmacológicas descritas en los diferentes estudios de anafilaxia refractaria, se pueden resumir en las siguientes tablas:

**Tabla 5.** Dosificación de adrenalina intravenosa en anafilaxia refractaria (Guía de actuación en anafilaxia, GALAXIA 2016 (4), adaptada de referencias 2 y 25) (21)

<b>Infusión intravenosa de adrenalina en la anafilaxia refractaria</b>
<b>PREPARACIÓN</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitorizar las constantes previa a la administración y emplear vía de calibre grueso</li> <li>- Diluir 1 mg de adrenalina en 100 ml de solución salina fisiológica = 0,01 mg/ml (1/100.000)               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 ml/kg/h equivale a 0,01 mg/kg/h (0,17 µg/kg/min)</li> </ul> </li> </ul>
<b>DOSIS DE INICIO</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comenzar con 0,5-1 ml/kg/h (30-100 ml/h en adultos) en función de la gravedad del cuadro.</li> <li>- Modificar la dosis según la respuesta con el objetivo de utilizar la mínima dosis eficaz.</li> <li>- La aparición de taquicardia, temblor o palidez con presión arterial normal o aumentada es signo de toxicidad; en estos casos, reducir o suspender la infusión.</li> <li>- La dosis máxima recomendada es de 6 ml/kg/h.</li> </ul>
<b>SUSPENSIÓN DE LA INFUSIÓN</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- El cese debe ser lo más pronto posible para evitar la toxicidad. Cuando se resuelva la reacción, disminuir la dosis a la mitad y observar la respuesta. A los 60 minutos de la resolución, disminuir progresivamente hasta suspender la infusión y observar la aparición de recurrencias.</li> </ul>

Los datos obtenidos de casos en humanos, sugieren que las infusiones a dosis bajas de adrenalina intravenosa pueden ser más efectivas que la persistencia de administración de la adrenalina intramuscular o en bolos (24). No existe un protocolo oficial, pero Brown et al (25),

ha probado la eficacia de esta dosificación y está incluido en las guías de práctica clínica de España y Australia.

La parada cardiorrespiratoria (PCR) seguida a los episodios de anafilaxia refractaria es una situación que nos podemos encontrar, y en la que se debe considerar una reanimación cardiopulmonar (RCP) prolongada, incluidas RCP extracorpóreas si se trata de una situación en la que es factible. Esto se valora, porque los pacientes tienen PCR rápidamente, tras tener un buen estado general, y tras una causa potencialmente reversible. Se recomienda en las situaciones perioperatorias de anafilaxia, comenzar con compresiones torácicas si la tensión arterial sistólica está por debajo de 50 mmHg en adultos, especialmente en situaciones de bradicardia (23). En este caso, según los protocolos de PCR, se debe administrar adrenalina intravenosa o intraósea.



**Tabla 6.** Resumen de las diferentes líneas de tratamiento descritas para la anafilaxia refractaria

FÁRMACO	DOSIS	ACCIÓN	REFERENCIAS	RECOMENDACIÓN
<b>GLUCAGÓN</b>	Se administran 1-2 mg (se puede repetir cada 5 minutos. hasta una dosis máxima de 5 mg), por vía intramuscular o intravenosa, o en infusión	Acción inotrópica y cronotrópica sin estar mediada por los receptores beta adrenérgicos; la adenil ciclasa es activada directamente, pudiendo revertir la hipotensión refractaria y el broncoespasmo asociado a la anafilaxia	(4)(6)(7)(26)(28)	Puede ser especialmente útil en los pacientes que toman betabloqueantes y que por ello el efecto de la adrenalina se vea afectado  Los efectos secundarios más comunes son náuseas y vómitos, por eso es importante la protección de la vía aérea.
<b>AZUL DE METILENO</b>	Su dosificación correcta no está establecida, pero se ha utilizado en bolos de 1.5-2 mg/kg en 100 ml de glucosado al 5% a pasar en 20 minutos.	Ejerce su efecto bloqueando la acción del óxido nítrico que produce la relajación de las fibras de músculo liso de las paredes vasculares.	(26)(29)(30)	Debe tenerse en cuenta que el propio azul de metileno puede provocar alergias y anafilaxia. Se debe evitar en pacientes con deficiencia de G6PD, hipertensión pulmonar y lesión pulmonar aguda. Es junto con el glucagón, los dos únicos fármacos mencionados en las guías de práctica clínica
<b>ATROPINA</b>	Dosis de 0.5-1 mg de atropina en bolos IV, que se puede repetir cada 5 minutos hasta una dosis máxima de 3 mg	Para la bradicardia prolongada	(4)	Sus efectos secundarios son leves y transitorios
<b>SUGAMMADEX</b>	No hay dosis establecidas. En los casos reportados se dan desde 6.5 a 12 mg/kg	Forma un complejo con los bloqueantes neuromusculares rocuronio o vecuronio en plasma, impidiendo que éstos se unan a los receptores nicotínicos	(10)(11)(26)	Esto produce una reversión de este bloqueo, en los casos de anafilaxia perioperatoria en los que los agentes neuromusculares parecen ser los culpables, evitando la vasodilatación
<b>ACIDO TRANEXAMICO</b>	No hay dosis establecidas. Varía de 200 mg a 1 g	Se ha utilizado para tratar episodios anafilácticos asociados con coagulación intravascular diseminada	(26)(31)	Esta información se basa en un documento de consenso elaborado por varias sociedades científicas americanas , con evidencia insuficiente

## 7. DISCUSIÓN

Existe mucho desconocimiento aún dentro del mundo de la anafilaxia, y sobre todo, de sus complicaciones, como es la anafilaxia refractaria. Es por ello, por lo que hay escasa bibliografía al respecto, siendo ésta la principal limitación de este trabajo.

Recordamos nuestra pregunta PICO, en la que se definió que la población del estudio eran aquellos pacientes que sufren un episodio de anafilaxia refractaria, no siendo eficaces hasta tres dosis de adrenalina correctamente administradas. Se inicia una revisión bibliográfica para recopilar aquellos tratamientos que se han administrado tras el tratamiento de elección, su evidencia y resultados.

La conclusión a la que se ha llegado es que constituye un problema ético el realizar ensayos clínicos acerca del tratamiento de esta entidad, ya que se trata de una patología potencialmente grave, pero por lo general, también fácilmente reversible, en la mayoría de los casos con la administración correcta de adrenalina. Es por este motivo, por lo que no se va a privar a ningún paciente del tratamiento de elección al tratarse de un cuadro tiempo-dependiente. Se han podido ir haciendo modificaciones en los criterios diagnósticos, o especificando cuadros clínicos, para hacer más fácil la aproximación diagnóstica, pero para ello, como se ha mencionado en estudios de “Timothy E. Dribin et al”, se han precisado una gran cantidad de reuniones y puestas en común de diversos grupos de especialistas de diferentes campos, para llegar a un consenso.

Es en los cuadros refractarios, a pesar de ser poco frecuentes, en los que se ha abierto una línea de tratamiento más extensa, pero aún se encuentra en estudio, ya que no hay una clara evidencia científica. De lo recopilado en esta línea de estudio, y mencionado en este trabajo, los fármacos de los que se encuentra más literatura y que se mencionan en las guías de práctica clínica, son el glucagón, como nos cuenta “Thomas M et al” y el azul de metileno, del que hay varios casos reportados. En el caso del primero, su administración busca activar por vías alternativas el efecto inotrópico y cronotrópico, ya que ambos se encuentran limitados, en la mayoría de los casos, por la toma de betabloqueantes. Por otro lado, el azul de metileno, busca evitar la relajación de la musculatura de los vasos sanguíneos para evitar la vasodilatación y la disminución de las resistencias periféricas, favoreciendo la hipotensión.

Hasta el momento, nada puede sustituir a la administración de adrenalina, ya que es el tratamiento de elección globalmente aceptado y el único que ha demostrado evidencia

científica. Es por ello, que es muy importante una buena educación sanitaria para los pacientes con antecedentes personales de anafilaxia, y de todas las personas de su entorno del correcto uso de la adrenalina autoinyectable.

## **8. CONCLUSIONES**

- La definición de anafilaxia refractaria se establece cuando se administran correctamente hasta 3 dosis de adrenalina y persisten los síntomas
- Hay que saber distinguir el concepto de la anafilaxia refractaria, de la bifásica y la persistente
- No hay ensayos clínicos que aporten evidencia científica a las líneas de tratamientos propuestas
- La gran parte de las fuentes utilizadas en este trabajo son revisiones y consensos de los expertos sobre el tema, acerca de la literatura y guías de práctica clínica de los años anteriores, motivo por el cual se han encontrado muchos artículos duplicados.
- La administración de adrenalina intramuscular en el tratamiento de elección, siendo el único con evidencia científica, y debe ser lo primero que se lleve a cabo una vez identificado el cuadro.
- Es importante una monitorización cardiaca, tensional y oximétrica en cuanto sea posible, sobre todo tras la administración de adrenalina
- La sueroterapia de forma enérgica juega un papel muy importante en el soporte de estos pacientes, tanto para el aumento de tensión como para la distribución de la adrenalina
- El glucagón puede tener un papel importante en la anafilaxia en pacientes betabloqueados, aportando efecto inotrópico y cronotrópico por medio de otras vías, no limitadas por este tipo de fármacos
- Existen una segunda línea de tratamientos en la anafilaxia refractaria, que no están aún incluidos en las guías pero que han dado buenos resultados en casos reportados: azul de metileno, sugammadex y el ácido tranexámico

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Tejedor Alonso, M. Á., & Olaguibel Rivera, J. M. (2015). Anaphylaxis in the emergency department: reflections from the medical specialty of allergy and clinical immunology. *Emergencias : revista de la Sociedad Española de Medicina de Emergencias*, 27(5), 336-339
2. Sargant, N., Dodd, A., Hughes, A., Whyte, A. F., Soar, J., & Turner, P. J. (2021). Refractory anaphylaxis: Treatment algorithm. *Allergy*, 76(5), 1595–1597.
3. Lee, S., Bellolio, M. F., Hess, E. P., Erwin, P., Murad, M. H., & Campbell, R. L. (2015). Time of onset and predictors of biphasic anaphylactic reactions: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice*, 3(3), 408-16.e1-2.
4. *Guía de actuación en ANAFILAXIA: GALAXIA 2016*. (2016). ESMON PUBLICIDAD, S.A.
5. Dribin, T. E., Sampson, H. A., Camargo, C. A., Jr, Brousseau, D. C., Spergel, J. M., Neuman, M. I., Shaker, M., Campbell, R. L., Michelson, K. A., Rudders, S. A., Assa'ad, A. H., Risma, K. A., Castells, M., Schneider, L. C., Wang, J., Lee, J., Mistry, R. D., Vyles, D., Vaughn, L. M., Schnadower, D. (2020). Persistent, refractory, and biphasic anaphylaxis: A multidisciplinary Delphi study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(5), 1089–1096.
6. Dodd, A., Hughes, A., & Turner, P. J. (2021). Anaphylaxis management - Why are guidelines inconsistent?: A rapid review of advanced life support guidelines for cardiac arrest associated with anaphylaxis. *Resuscitation*, 159, 165–167.
7. McHugh, K., & Repanshek, Z. (2022). Anaphylaxis: Emergency department treatment. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 40(1), 19–32.
8. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Múgica García MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:1027–39
9. Brown, S. G. A. (2004). Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114(2), 371–376.

10. McDonnell, N. J., Pavy, T. J. G., Green, L. K., & Platt, P. R. (2011). Sugammadex in the management of rocuronium-induced anaphylaxis. *British Journal of Anaesthesia*, *106*(2), 199–201.
11. Barthel, F., Stojeba, N., Lyons, G., Biermann, C., & Diemunsch, P. (2012). Sugammadex in rocuronium anaphylaxis: dose matters. *British Journal of Anaesthesia*, *109*(4), 646–647.  
Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:S402–7
12. Simons, F. E. R. (2008). 9. Anaphylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *121*(2 Suppl), S402-7; quiz S420.
13. Lin, R. Y., Schwartz, L. B., Curry, A., Pesola, G. R., Knight, R. J., Lee, H. S., Bakalchuk, L., Tenenbaum, C., & Westfal, R. E. (2000). Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *106*(1 Pt 1), 65–71.
14. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:S483–S523
15. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:871–3.
16. Campbell DE. Anaphylaxis management: time to re-evaluate the role of corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:223940.
17. Dodd A, Hughes A, Sargant N, et al. Evidence update for the treatment of anaphylaxis. *Resuscitation* 2021 (under review).
18. Gabrielli S, Clarke A, Morris J, Eisman H, Gravel J, Enarson P, et al. Evaluation of prehospital management in a Canadian emergency department anaphylaxis cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2232-8.e3
19. Francuzik W, Dölle-Bierke S, Knop M, et al. Refractory anaphylaxis: data from the European Anaphylaxis Registry. *Front Immunol*. 2019;10:2482
20. Patel N, Chong KW, Yip AYG, et al. Use of multiple adrenaline doses in anaphylaxis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; (under review).

21. Fisher MM. Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse. *Anaesth Intensive Care* 1986;14(1):17-21.
22. Ruiz-Garcia M, Bartra J, Alvarez O, et al. Cardiovascular changes during peanut-induced allergic reactions in human subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):633-642.
23. Harper NJN, Nolan JP, Soar J, Cook TM. Why chest compressions should start when systolic arterial blood pressure is below 50 mm Hg in the anaesthetised patient. *Br J Anaesth*. 2020;124(3):234-238.
24. Alviani C, Burrell S, Macleod A, et al. Anaphylaxis refractory to intramuscular adrenaline during in-hospital food challenges: a case series and proposed management. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(12):1400-1405.
25. Brown SGA, Blackman KE, Stenlake V, et al. Insect sting anaphylaxis; prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation. *Emerg Med J* 2004;21(2):149-154.
26. Kemp, A. M., & Kemp, S. F. (2014). Pharmacotherapy in refractory anaphylaxis: when intramuscular epinephrine fails. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 14(4), 371–378.
27. Dhimi S, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Worm M, Bilò MB, et al. Management of anaphylaxis: a systematic review. *Allergy*. 2014;69:168–75.
28. Thomas M, Crawford I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emerg Med J*. 2005;22:272–3
29. Senthilkumaran, S., Menezes, R. G., Jena, N. N., & Thirumalaikolundusubramanian, P. (2013). Methylene blue for refractory anaphylaxis--is it a magic bullet? *The American Journal of Emergency Medicine*, 31(7), 1140.
30. Bauer, C. S., Vadas, P., & Kelly, K. J. (2013). Methylene blue for the treatment of refractory anaphylaxis without hypotension. *The American Journal of Emergency Medicine*, 31(1), 264.e3-5.

31. DeSousa RL, Short T, Warman GR, et al. Anaphylaxis with associated fibrinolysis reversed with tranexamic acid and demonstrated by thromboelastography. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32:580–587.
32. Servicio de Alergología del Hospital La Fe de Valencia. Dptico de la GUIA DE ACTUACIÓN EN ANAFILAXIA
33. Simons, F. E. R., Arduoso, L. R. F., Bilò, M. B., El-Gamal, Y. M., Ledford, D. K., Ring, J., Sanchez-Borges, M., Senna, G. E., Sheikh, A., Thong, B. Y., & World Allergy Organization. (2011). World allergy organization guidelines for the the assessment and management of anaphylaxis. *The World Allergy Organization Journal*, 4(2), 13–37.

