







# VNiVERSiDAD D SALAMANCA

## **Características epidemiológicas, etiológicas y clínicas de la anafilaxia en un hospital terciario**

Unidad de Alergología e Inmunología Clínica  
Departamento de Obstetricia, Ginecología y Pediatría  
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

**LINA VANESSA PONCE GVEVARA**

---

2013



**Unidad de Alergología e Inmunología Clínica  
Departamento de Obstetricia, Ginecología y Pediatría  
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca**



**VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA**

**Características epidemiológicas, etiológicas y clínicas de la  
anafilaxia en un hospital terciario**

**Lina Vanessa Ponce Guevara**

*Para optar al*

**Grado de Salamanca**

**Directores**

**Dr. Ignacio Jesús Dávila González**

**Dra. Esther Moreno Rodilla**



El Prof. Dr. D. Ignacio J. Dávila González y la Prof<sup>a</sup>. Dra. Dña. Esther Moreno Rodilla,

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “Características epidemiológicas, etiológicas y clínicas de la anafilaxia en un hospital terciario”, que presenta la licenciada en Medicina y Cirugía Doña Lina Vanessa Ponce Guevara, ha sido realizado bajo nuestra dirección en la Unidad de Alergia e Inmunología Clínica del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y reúne, a nuestro juicio, originalidad y contenidos suficientes para que sea presentado ante el Tribunal correspondiente y optar al grado de Doctora por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, expedimos el presente certificado en Salamanca a 11 de marzo de 2013.

Fdo.: Prof. Dr. D. Ignacio J. Dávila González Fdo.: Prof<sup>a</sup>. Dra. Dña. Esther Moreno Rodilla



*"No llores porque ya se terminó, sonríe porque sucedió"*

*Gabriel García Márquez*



## *Agradecimientos*

*Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mis más profundos y sinceros agradecimientos a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado con la realización de este trabajo:*

*Al Dr. Ignacio Dávila y a la Dra. Esther Moreno por la orientación, el seguimiento, la supervisión continúa, el ánimo infundido y la confianza depositada en mí. Gracias por su tiempo e impulsar el desarrollo de mi formación profesional.*

*A mi familia por su constante motivación, apoyo incondicional y paciencia; por ser mi fuente de energía cuando la necesite.*

*A mis amigas Mónica, Amanda y Maribel por compartir los buenos y malos momentos.*

*Al Servicio de Inmunoalergia por recibirme desde el principio con una gran sonrisa y ayudarme siempre de manera desinteresada.*

*Y a todos aquellos que participaron directa o indirectamente en la elaboración de esta tesis.*

*¡Gracias a ustedes!*



# TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN .....	19
ANTECEDENTES HISTÓRICOS .....	19
DEFINICIÓN .....	22
EPIDEMIOLOGÍA .....	23
ETIOLOGÍA .....	26
FACTORES DE RIESGO.....	31
PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA .....	35
MECANISMOS INMULÓGICOS DE LA ANAFILAXIA .....	37
<i>MEDIADORES DE LA ANAFILAXIA</i> .....	39
<i>ANAFILAXIA MEDIADA POR COMPLEJOS INMUNES</i> .....	49
<i>MECANISMOS NO INMUNOLÓGICOS DE LA ANAFILAXIA</i> .....	50
ANAFILAXIA INDUCIDA POR EL EJERCICIO .....	52
ANAFILAXIA IDIOPÁTICA .....	54
MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ANAFILAXIA .....	57
<i>ÓRGANOS Y SISTEMAS EN LA ANAFILAXIA</i> .....	60
ANAFILAXIA BIFÁSICA .....	66
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ANAFILAXIA .....	69
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....	73
MANEJO INICIAL DE LA ANAFILAXIA.....	78
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO .....	85
<i>ADRENALINA</i> .....	86
<i>GLUCAGÓN</i> .....	90
<i>ANTIISTAMÍNICOS H1</i> .....	91

<i>ANTIISTAMÍNICOS H2</i> .....	92
<i>BRONCODILATADORES</i> .....	93
<i>GLUCOCORTICOIDES</i> .....	93
<i>ANAFILAXIA REFRACTARIA</i> .....	94
<i>ANAFILAXIA IDIOPÁTICA</i> .....	95
<i>ANAFILAXIA BIFÁSICA</i> .....	96
HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	99
OBJETIVOS .....	103
MATERIAL Y MÉTODOS.....	107
POBLACIÓN ESTUDIADA .....	107
<i>PACIENTES</i> .....	107
<i>VARIABLES DEL ESTUDIO</i> .....	109
DATOS CLÍNICOS .....	113
<i>GRAVEDAD DE LA ANAFILAXIA</i> .....	113
<i>DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE ANAFILAXIA</i> .....	114
<i>PRUEBAS CUTÁNEAS</i> .....	117
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	125
<i>ANÁLISIS DESCRIPTIVO</i> .....	125
RESULTADOS.....	129
DATOS BÁSICOS.....	129
ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES.....	132
MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	134

<i>SÍNTOMAS CUTÁNEOS</i> .....	134
<i>SÍNTOMAS RESPIRATORIOS</i> .....	135
<i>SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES</i> .....	136
<i>SÍNTOMAS CARDIOVASCULARES</i> .....	136
<i>DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN</i> .....	137
MANEJO EN EL SERVICIO DE URGENCIAS.....	139
<i>TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO</i> .....	139
<i>EXÁMENES COMPLEMENTARIOS</i> .....	146
<i>MANEJO AL ALTA</i> .....	146
<i>ESTANCIA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS</i> .....	148
<i>AGENTE SOSPECHOSO EN URGENCIAS</i> .....	148
<i>INDICACIONES AL ALTA</i> .....	150
<i>VÍA DE ADMINISTRACIÓN DEL AGENTE CAUSAL</i> .....	151
ESTUDIO ALERGOLÓGICO.....	151
<i>AGENTES CAUSALES</i> .....	153
<i>ATOPIA</i> .....	155
<i>EPISODIOS PREVIOS DE ANAFILAXIA</i> .....	156
<i>GRAVEDAD DE LA ANAFILAXIA</i> .....	157
<i>PERIODO DE LATENCIA DE LA REACCIÓN</i> .....	159
<i>DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS DURANTE EL EPISODIO ANAFILÁCTICO</i> .....	163
<i>TRIPTASA SÉRICA BASAL</i> .....	165
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ESPECÍFICAS PARA CADA GRUPO ETIOLÓGICO.....	167
<i>ALIMENTOS</i> .....	167
<i>SÍNDROME LÁTEX-FRUTAS</i> .....	169
<i>MEDICAMENTOS</i> .....	170

<i>PICADURA DE HIMENÓPTEROS</i> .....	173
<i>AGENTE ETIOLÓGICO DESCONOCIDO</i> .....	175
<i>ANISAKIS SIMPLEX</i> .....	176
DISCUSIÓN .....	181
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO .....	188
ESTUDIO ALERGOLÓGICO .....	195
MEDICAMENTOS.....	196
ALIMENTOS.....	198
PICADURA DE HIMENÓPTEROS .....	200
<i>ANISAKIS SIMPLEX</i> .....	202
AGENTE ETIOLÓGICO DESCONOCIDO .....	203
SÍNDROME LÁTEX-FRUTAS .....	204
CONCLUSIONES .....	211
APÉNDICES.....	217
CUESTIONARIO PARA LA RECOGIDA DE DATOS DE LOS PACIENTES .....	217
TABLA XXXIII: AGENTES ETIOLÓGICOS IMPLICADOS .....	220
ÍNDICE DE FIGURAS .....	221
ÍNDICE DE TABLAS .....	223
ABREVIATURAS.....	225
BIBLIOGRAFÍA.....	229

# *INTRODUCCIÓN*



# INTRODUCCIÓN

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En el verano del 1901 Charles Robert Richet(1850-1935), fisiólogo y Paul Portier (1866-1962), zoólogo, fueron invitados por el Príncipe Alberto I, “mecenas de las ciencias marinas”, al yate "Princesa Alicia" para investigar la tolerancia al veneno de un celenterado llamado *Physalia Physalis*, que, al verse amenazado, inyectaba una neurotoxina por medio de sus tentáculos <sup>1</sup>. Los dos investigadores tenían conocimientos previos sobre un fenómeno llamado profilaxis, consistente en la adquisición de resistencia frente a las infecciones obtenida mediante inyecciones de pequeñas dosis de los gérmenes que las causaban. Con las anémonas de mar, su objetivo final era desarrollar un antisuero protector para bañistas o buceadores cuando pudieran ser circunstancialmente inoculados por estas criaturas <sup>2</sup>. A su regreso a Francia, y no disponiendo de *Physalia*, continuaron sus investigaciones con la anémona sulcata (ortiga de mar), que se obtenía en gran cantidad en las costas rocosas del mar Mediterráneo.

Ambos investigadores intentaron probar que la aplicación, a perros de experimentación, de cantidades crecientes no mortales del veneno, podría conferir protección *–phylaxis–*. A tal efecto, el 14 de enero 1902 el perro llamado Neptuno recibió una inyección de 0,05 cc de toxina por kg y a los 3 días 0,1 cc por kg. El 10 de febrero (26 días después de la primera

inyección), se le inyectaron 0,12 cc de toxina por kg, e inmediatamente, presentó vómitos, relajación de esfínteres, temblor de las patas delanteras y, media hora después, murió <sup>2</sup>.

El fenómeno resultó ser lo opuesto a su hipótesis de trabajo, que era investigar fenómenos de protección <sup>3</sup>. Al obtener el resultado contrario, la palabra más adecuada que encontró Richet fue "*ana-phylaxis*", tal como llega a nuestros días (Figura 1). Esta es la etimología de anafilaxia: fr. *anaphylaxie* [aná άνά gr. 'por completo', 'por partes' (sign.1 'hacia arriba') + phylak- φύλα-ξ/-κος gr. 'guardián' + -sía gr. ] <sup>4</sup>.

Pero todos los descubrimientos tienen precursores; si uno tiene suficiente incentivo y perseverancia para buscar, casi siempre se encontrará que tema o descubrimiento no es tan original como se pensaba inicialmente. La anafilaxia no es ajena a este dictamen. Magendie, en 1839 <sup>1</sup>, describió la muerte súbita de los perros después de las inyecciones repetidas con clara de huevo. Von Behring, en 1893, señaló que, con frecuencia, los conejillos de indias eran más sensibles a la segunda inyección de toxina que ocurría algún tiempo después de la primera y lo denominó "la reacción paradójica de la toxina". Flexner <sup>5</sup>, en 1894, en conejos, y Richet y Herricault, en perros <sup>3</sup>, encontraron que una segunda inyección de un suero llevaba a una reacción más o menos violenta, que no se observaba con la primera inyección. Sin embargo, fueron Portier y Richet en 1902 quienes decidieron que estas reacciones no sólo eran curiosidades interesantes sino fenómenos dignos de investigar.

El 15 de febrero de 1902 publicaron sus experimentos, que presentaron a la Sociedad de Biología, en Paris. Si bien Richet sostenía que la reacción obedecía a un efecto tóxico de

las sustancias que desencadenaban la anafilaxia, abrió un nuevo campo en los fenómenos de la hipersensibilidad, la inmunología y la alergia.

Richet enfatizó que para obtener una reacción anafiláctica era preciso un lapso de al menos 10 días entre la primera y la segunda inyección y que, una vez inducido el estado de anafilaxia, éste persistía durante varias semanas. En sus conclusiones, los autores remarcaban la analogía entre la "inmunidad disminuida" en la anafilaxia y la



**Figura 1:** Estampilla conmemorativa de la anafilaxia, 1953. Charles R. Richet (1850– 1935) and Paul J. Portier (1866–1962).

"inmunidad disminuida a la tuberculina" reacción demostrada por Koch en 1891.

Richet continuó con sus investigaciones sobre el fenómeno anafiláctico. Sus trabajos arrojaron luz a la patogenia de la anafilaxia; así, por ejemplo, interpretó que el factor anafilactógeno podía ser transferido a un animal normal mediante la sangre de un animal sensibilizado, fenómeno que hoy conocemos como anafilaxia pasiva <sup>5</sup>. Clínicamente, clasificó en cuatro grados, según la gravedad, a las reacciones anafilácticas sufridas por los

perros de experimentación, que guardan una estrecha relación con las manifestaciones clínicas en seres humanos, y, por primera vez, menciona como "shock anafiláctico" la tercera forma de reaccionar. Afirmó que todas las proteínas sin excepción pueden producir anafilaxia y diferentes experimentos le permitieron determinar la especificidad de la misma <sup>5</sup>. En 1913, Richet recibió el premio Nobel por sus investigaciones en el campo de la anafilaxia.

## **DEFINICIÓN**

La anafilaxia como entidad clínica es difícil de definir, ya que existe una gran heterogeneidad en la terminología, los criterios y las definiciones, como fue destacado por el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID), La Red de Alergia Alimentaria y Anafilaxia (FAAN) y la Organización Mundial de Alergia (WAO) <sup>6-8</sup>. En general, las definiciones de anafilaxia más utilizadas a nivel mundial son: una reacción de hipersensibilidad sistémica seria, grave y potencialmente mortal y una reacción alérgica grave, de rápido inicio y que puede causar la muerte <sup>6,7,9,10</sup>. Con frecuencia, representa la respuesta del organismo frente a un agente etiológico concreto pero, en algunos casos, no se logra evidenciar la existencia de ningún desencadenante específico.

## EPIDEMIOLOGÍA

En estudios poblacionales internacionales, se estima la incidencia de anafilaxia en países occidentales de aproximadamente 4-50 por cada 100.000 personas-año<sup>11-17</sup>. La frecuencia de la anafilaxia es de aproximadamente 50 a 2.000 episodios por 100.000 personas o una prevalencia de 0,05 % a 2,0 %.<sup>10,18</sup> (Ver tabla I).

Las cifras de admisión en los Servicios de Urgencias de las bases de datos nacionales de Australia y el Reino Unido revelan una prevalencia poblacional de 8,0 casos por 100.000 habitantes y 3,6 casos por 100.000 habitantes, respectivamente<sup>13,14</sup>. Se piensa que estas cifras subestiman la verdadera prevalencia de anafilaxia como motivo de consulta en urgencias y que, aproximadamente en el 57 % de los casos, no se reconoce o no se hace su diagnóstico como tal<sup>19,20</sup>. En cualquier caso, se ha observado que la incidencia de anafilaxia en las últimas décadas se ha duplicado<sup>14,21-23</sup> con el mayor número de casos en niños y adolescentes<sup>22,24</sup>. No se conocen del todo los motivos por los que la prevalencia de anafilaxia está aumentando rápidamente a nivel mundial. En un estudio realizado en el Reino Unido, se apreció un aumento significativo de las admisiones hospitalarias debidas a anafilaxia desde 5 por millón a 36 por millón en el periodo comprendido desde 1990 hasta 2005<sup>13</sup>. En comparación, un estudio realizado en los Estados Unidos entre 1994 y 2005 mostró un incremento de 17 a 42 admisiones por millón de habitantes en urgencias debidas a anafilaxia en pacientes con edades comprendidas entre los 0 – 20 años de edad

En los niños, parece que la anafilaxia inducida por alimentos ha presentado un aumento desproporcionado. Así, en Australia, se ha observado un incremento de los episodios de admisión en urgencias por anafilaxia entre los niños de 0 – 4 años de edad desde 39 a 193 por millón en un periodo de 10 años <sup>14</sup>. Liew y cols. <sup>21</sup> confirmaron un aumento a nivel mundial de la incidencia de ingresos hospitalarios de anafilaxia inducida por alimentos, con una incidencia en la población australiana de alrededor de 6 por 100.000 habitantes en 2004 – 2005, esto es, un aumento del 350 % en los últimos 11 años. Los niños menores de cinco años de edad presentaban las tasas más elevadas de hospitalización por anafilaxia inducida por alimentos (9,4 por 100.000 habitantes); asimismo, la tasa de ingresos hospitalarios en este rango de edad fue el mayor. Las admisiones de anafilaxias inducidas por medicamentos aumentaron aproximadamente un 150 % durante un período de nueve años.

En términos de Salud Pública la anafilaxia es considerada una causa poco común de muerte <sup>10,21</sup>. La tasa de mortalidad es difícil de determinar con exactitud. Se ha estimado que puede ser mortal en el 0,7 – 2 % de los casos <sup>15,25</sup>. A menudo, las muertes por anafilaxia no son diagnosticadas como tales, debido a la ausencia de detalles de la historia clínica, de testigos presenciales, investigaciones incompletas de escenarios de muertes, hallazgos patológicos inespecíficos en la necropsia y la falta de pruebas *postmortem* de laboratorio específicas de la enfermedad <sup>26</sup>.

En los Estados Unidos se ha estimado que entre 500 -1.000 personas mueren por anafilaxia cada año <sup>27</sup>. En el Reino Unido, se estima una prevalencia de muerte por anafilaxia de 0,33 muertes por millón de personas y año <sup>28,29</sup>. En Australia la tasa de

mortalidad es casi del doble de la estimada para el Reino Unido, con 0,64 muertes por millón de personas y año <sup>14,21</sup>.

**Tabla I: Epidemiología de la anafilaxia. Principales estudios.**

Estudio	País	Año de publicación	Comentarios
Kane <sup>30</sup>	Canadá (Toronto)	2004	Estudio retrospectivo basado en las asistencias domiciliarias. Realizado por el servicio de emergencias médicas. Fueron 2,8 millones de asistencias. El motivo de la llamada por alergia/anafilaxia fue de 0,5 % y se administró adrenalina en la décima parte de estas llamadas.
Liew <sup>21</sup>	Australia	2008	Estudio retrospectivo, durante un periodo de nueve años, de anafilaxia mortal. Los datos fueron extraídos de la base de datos nacional. La incidencia fue de 0,64 muertes por anafilaxia por millón de habitantes y año.
Campbell <sup>31</sup>	Estados Unidos (Olmsted County)	2011	Estudio retrospectivo en pacientes de 50 a 65 años o mayores que fueron atendidos en urgencias de un hospital de tercer nivel. La causa más común de anafilaxia fueron los medicamentos. La prescripción de adrenalina auto-inyectable fue menor comparada con los otros grupos de edades.
Harduar-Morano <sup>32</sup>	Estados Unidos (Florida)	2010	Estudio retrospectivo. Los datos se recogieron de los pacientes atendidos en el servicio de urgencias durante dos años. La incidencia fue de 3,3 casos por cada 100.000 habitantes de la Florida por año.
Huang <sup>33</sup>	Estados Unidos (New York)	2011	Estudio retrospectivo (de cinco años) de reacciones anafilácticas en un servicio de urgencias pediátricas. Se atendieron 118.680 pacientes menores de 18 años y se diagnosticó anafilaxia en el 0,18 % de los pacientes. Los desencadenantes más comunes fueron los alimentos.
Tejedor <sup>34</sup>	España (Alcorcón)	2012	Estudio retrospectivo (de dos años) de reacciones compatibles con anafilaxia. Los datos fueron obtenidos de las bases de datos del servicio de urgencias del Hospital de Alcorcón, de la Unidad de Alergia y de los centros de Atención Primaria. La incidencia fue de 103,37 episodios por 100.000 personas-año. La causa más frecuente de anafilaxia fueron los alimentos.

Estudio	País	Año de publicación	Comentarios
Moro <sup>35</sup>	España (Alcorcón)	2011	Estudio retrospectivo (de un año). Los casos se obtuvieron de la historia clínica informatizada del Servicio de Urgencias. La incidencia fue de 0,9 por 1.000 casos de urgencias. Los agentes etiológicos más importantes fueron los alimentos.
Beyer <sup>36</sup>	Alemania (Berlín)	2012	Estudio de tres años basado en un cuestionario realizado a los pacientes que llamaron al 112 por sufrir una reacción alérgica grave. Se encontraron 269 casos compatibles con anafilaxia. Los alimentos fueron los agentes más comunes.
Serbes <sup>37</sup>	Turquía (Estambul)	2013	Estudio retrospectivo (de 10 años) en población infantil. Se incluyeron a todos los pacientes que consultaron de manera ambulatoria al Servicio de Alergología pediátrico. 44 casos fueron compatibles con anafilaxia. Los alimentos fueron los desencadenantes más comunes en esta población.
González-Pérez <sup>38</sup>	Reino Unido (Londres)	2010	Estudio retrospectivo (de 10 años). Se incluyeron pacientes de 10 – 79 años, con criterios clínicos de anafilaxia y además se tuvo en cuenta la presencia o no de asma. La incidencia de anafilaxia calculada para los pacientes no asmáticos y asmáticos fue de 21,28 y 50,45 respectivamente, por 100.000 personas año. Los principales agentes desencadenantes fueron los medicamentos y los alimentos.

## ETIOLOGÍA

La importancia de identificar los desencadenantes específicos de anafilaxia para cada grupo de edad parece ser universal. Los alimentos son la causa más común de anafilaxia en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Las picaduras de insectos y los medicamentos son los desencadenantes más comunes en adultos de mediana edad y ancianos. En estos

dos últimos grupos de edad la anafilaxia idiopática es un diagnóstico de exclusión que también es relativamente común<sup>39,40</sup>.

En contraste con los pacientes de mayor edad<sup>41,42</sup>, los alimentos son la causa más frecuente de anafilaxia en los niños y los adolescentes<sup>33,43-46</sup>. En los bebés, la sensibilización a uno o más alimentos es común pero no necesariamente se acompaña de síntomas. Sin embargo, en una muestra poblacional, más del 10 % de los pacientes de un año de edad, presentaron una provocación oral positiva al huevo crudo, cacahuete, o sésamo<sup>47</sup>.

Los pacientes pueden reaccionar clínicamente a un alérgeno específico de diferentes formas, posiblemente reflejando los componentes alergénicos a los que son sensibles. Por ejemplo, según el país, los pacientes presentan sensibilización a diferentes componentes alergénicos, asociados con diferentes patrones de síntomas. En los Estados Unidos, los anticuerpos (Ac) de inmunoglobulina E (IgE) dirigidos frente a los alérgenos del cacahuete rAra h 1, 2 y 3 están asociados con síntomas graves de inicio temprano<sup>48</sup>. En España, los Ac IgE dirigidos frente a r Ara h 9 se asocian con la aparición posterior de reactividad clínica al cacahuete y otras proteínas de origen vegetal como el melocotón<sup>48,49</sup>. En Suecia, los Ac IgE dirigidos frente a r Ara h 8 y Bet v 1, también están asociados con la posterior aparición de sintomatología leve y reactividad clínica al cacahuete y otros alimentos de origen vegetal, como la avellana<sup>48,49</sup>.

Muchos de los desencadenantes específicos de la anafilaxia son universales; sin embargo, se han encontrado o publicado algunas variaciones geográficas. Los desencadenantes

alimentarios dependen de la dieta local, los hábitos y las formas de preparación de los alimentos <sup>49-54</sup>. En algunos países de Europa, Asia y Norte América, la leche de vaca, el huevo de gallina, los mariscos, los pescados, los frutos secos y el cacahuete son causas comunes de anafilaxia. En otros países europeos el melocotón es un desencadenante común de anafilaxia. En Oriente Medio es el sésamo y, en Asia, hay que tener en cuenta alimentos como el arroz, el trigo y el centeno <sup>6,55</sup>. En España, Moro y cols. <sup>35</sup> revelaron que la principal causa de anafilaxia fueron los alimentos, con la leche y el huevo de gallina como principales desencadenantes en niños, y el pescado y las frutas en los adultos. Otra causa de anafilaxia que ha ido en aumento en España es la causada por el *Anisakis simplex* <sup>35</sup>. En Italia, Asero y cols. <sup>53</sup> publicaron una serie con 1.110 pacientes diagnosticados de alergia a alimentos. El 5 % de estos pacientes presentó anafilaxia y las agentes más comunes fueron las proteínas transportadoras de lípidos (LTP), las gambas y las nueces. La alergia al cacahuete fue poco común y únicamente se comunicó un episodio de anafilaxia debida a este alimento.

Los insectos causantes de anafilaxia varían también dependiendo de la población de insectos de cada región. La relación entre anafilaxia y picadura por himenópteros solo ha sido bien estudiada en Europa, América del Norte y Australia <sup>21,56-59</sup> (Tabla II).

Con respecto a los medicamentos, los antibióticos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los antivirales y los antifúngicos son los desencadenantes de anafilaxia más comunes a nivel mundial <sup>60,61</sup>, aunque con importantes variaciones entre los países. Así, por ejemplo, la penicilina intramuscular y los fármacos antituberculosos son una causa común en los países donde se utiliza como tratamiento para la fiebre reumática y la

tuberculosis, respectivamente <sup>6</sup>. En España, los medicamentos fueron la segunda causa de anafilaxia, y entre ellos la causa principal fue los AINE, seguidos de los antibióticos <sup>35</sup>.

**Tabla II:** Distribución de insectos causantes de anafilaxia según el país.

País	Europa	Estados Unidos	Australia
Genero			
Polistes	<i>Gallicus Dominulus</i>	<i>Annularis</i> <i>Fuscatus</i> <i>Exclamans</i>	<i>Humilis</i> <i>Dominulus</i> <i>Chinensis</i>
Vespula	<i>Vulgaris</i> <i>Germanica</i> <i>Rufa</i>	<i>Vulgaris</i> <i>Germanica</i> <i>Maculifrons</i>	<i>Vulgaris</i> <i>Germanica</i>
Dolichovespula	<i>Media</i> <i>Saxonica</i>	<i>Arenaria</i> <i>Maculata</i>	
Vespa	<i>crabro</i> <i>V. orientalis</i>	<i>Cabro</i>	
Solenopsis		<i>Invicta</i>	<i>Invicta</i>
Myrmecia			<i>Pilosula</i>

En Alergológica 2005, la anafilaxia como manifestación clínica en la alergia causada por alimentos fue de un 17,9 % <sup>62</sup>, y la causada por medicamentos fue de un 10 % <sup>63</sup>.

Los compuesto del platino, como el carboplatino y el cisplatino, pueden producir anafilaxia después de varios ciclos de tratamiento <sup>60</sup>. Se han comunicado varios episodios

anafilácticos causados por agentes biológicos como el infliximab, que usualmente no son mediados por IgE<sup>60,64</sup>. Se han comunicado reacciones anafilácticas con omalizumab en menos del 0,1 % de los pacientes tratados<sup>65</sup>. Los medios de contraste radiológicos también pueden desencadenar anafilaxia<sup>66,67</sup>.

Las anafilaxias peri-operatorias, aunque infrecuentes, constituyen un problema complejo ya que son muchos los fármacos que se administran simultáneamente durante el periodo perianestésico. Los principales agentes etiológicos son los relajantes musculares, pero también pueden producirlas otros como: el látex, el tiopental, el propofol, los opioides, los antimicrobianos, la protamina, la clorhexidina y los sustitutos del plasma, como los dextranos<sup>67-69</sup>.

Las pruebas cutáneas diagnósticas, especialmente las pruebas intradérmicas, son potenciales causas de anafilaxia, al igual que las pruebas de provocación con alimentos, medicamentos, inmunoterapia específica y las desensibilizaciones medicamentosas<sup>51,60,61,70-72</sup>.

El látex puede desencadenar anafilaxia en centros sanitarios, ya que son múltiples las fuentes que lo pueden contener, como guantes desechables, catéteres, tubos orotraqueales, esfigmomanómetros y tubos de los estetoscopios, entre otros. El látex también puede causar anafilaxia en la comunidad, donde se puede encontrar en guantes desechables, condones, biberones, juguetes, balones y equipos deportivos y otros artículos en general. En algunos pacientes sensibles al látex los alimentos que tienen reactividad cruzada con éste pueden también ser causantes de anafilaxia<sup>67</sup>.

Los alérgenos ocupacionales, como el veneno de abejas en apicultores y el látex en trabajadores de la salud pueden desencadenar anafilaxia<sup>56,57,67</sup>. Rara vez, el fluido seminal puede ser causante de anafilaxia, generalmente en mujeres atópicas<sup>39,67,73</sup>. Ocasionalmente, los aeroalérgenos como pólenes, epitelios o caspa de animales pueden producir anafilaxia, lo que probablemente indica una cierta absorción a nivel sistémico del alérgeno a través de la piel y/o las vías respiratorias<sup>6</sup>.

## FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo de la anafilaxia incluyen, fundamentalmente, la presencia de otras condiciones alérgicas<sup>20,74</sup>. Los pacientes más vulnerables son los bebés, los adolescentes, las mujeres embarazadas y los ancianos. Aunque la anafilaxia puede ser difícil de diagnosticar en los niños, hay series de casos de pacientes con anafilaxia publicados en diferentes países que incluyen bebés<sup>41,42,44,46,49</sup>. Los adolescentes y los adultos jóvenes son más vulnerables de presentar un episodio anafiláctico, porque pueden tener conductas de riesgo en su transición entre el control de sus padres y la toma decisiones de una manera independiente<sup>75</sup>. Algunos ni siquiera son conscientes de que sus sensibilizaciones son potencialmente mortales y nunca han sido instruidos en la evitación del alérgeno o sobre la necesidad de llevar un auto-inyector de adrenalina para su auto-administración<sup>76</sup>, mientras que otros son conscientes, pero ignoran los riesgos. La anafilaxia durante el parto puede llevar a la muerte o causar incapacidad permanente debido a una encefalopatía hipoxica isquémica en madres y, principalmente, en neonatos.

En los pacientes mayores de 50 años de edad que sufren anafilaxia, los factores desencadenantes típicos son los venenos de insectos, los medicamentos y los desencadenantes desconocidos<sup>31,41,42,75</sup>.

La atopia parecer ser un factor de riesgo en el caso de anafilaxia por agentes administrados por vía oral, ejercicio, látex o medios de contraste radiológicos; también lo es en el caso de la anafilaxia idiopática<sup>8,77,78</sup>. Sin embargo, no parece serlo para la anafilaxia secundaria a la administración de fármacos por vía parenteral, o a picaduras de himenópteros<sup>77,78</sup>.

En general, la anafilaxia por látex, medios diagnósticos, relajantes musculares, ácido acetilsalicílico y la idiopática es más frecuente en el sexo femenino<sup>77,79-81</sup>. No está claro si el sexo es un factor de riesgo o si es que existe una mayor exposición de la población femenina a estos agentes. Por ejemplo, en un estudio realizado en pacientes quirúrgicos, los pacientes de sexo masculino fueron más susceptibles a padecer anafilaxia por látex<sup>82</sup>.

También se ha encontrado una asociación entre un elevado nivel socioeconómico y la anafilaxia<sup>83</sup>.

Recientemente se ha sugerido que la ubicación geográfica de un paciente puede ser un factor de riesgo para la anafilaxia por alimentos, debido a variaciones en los niveles de vitamina D<sup>84,85</sup>. Mullins y cols<sup>86</sup> estudiaron la variación regional en la prescripción de adrenalina precargada, como tratamiento al alta en los episodios de anafilaxia, en las visitas a los Servicios de Urgencias en Australia. La tasa de prescripción de adrenalina precargada fue más alta en las regiones del sur (donde hay menos luz solar en todo el año)

comparado con la región del norte, incluso después de controlar varios factores como los demográficos, la situación socioeconómica y el acceso a la atención médica, incluida la consulta al alergólogo. Rudders y cols <sup>87</sup> también observaron que, en el área noroeste de Estados Unidos, en donde la exposición a la luz solar es más baja, las visitas a los Servicios de Urgencias por reacciones alérgicas agudas y anafilaxia eran más frecuentes que en las áreas del sur

Los tipos de síntomas que un paciente presente pueden ayudar a identificar a los pacientes de alto riesgo que, posiblemente, serían candidatos a recibir múltiples dosis de adrenalina <sup>88</sup>. En este estudio, Manivannan y cols volvieron a destacar el hecho de que las personas con anafilaxia grave (aquellos que requieren dosis adicionales de adrenalina) fueron significativamente menos propensas a presentar urticaria <sup>88</sup>.

El haber presentado un episodio de anafilaxia parece ser el único predictor fiable de desarrollar una posible reacción anafiláctica en el futuro <sup>89</sup>. No obstante, se sabe que un antecedente de reacción alérgica leve no excluye la posibilidad de presentar un episodio anafiláctico y en algunos casos la muerte <sup>90</sup>. Sin embargo, al menos el 25 % de los adultos <sup>91</sup> y el 65 % de los niños <sup>92</sup> que presentan anafilaxia no refieren episodios previos.

Los tratamientos repetidos e interrumpidos con una sustancia específica aumentan el riesgo de anafilaxia <sup>93-95</sup>. Por ejemplo, en la mayoría de las mujeres con hipersensibilidad a la insulina, no sucede una reacción anafiláctica mientras el fármaco se administre de manera ininterrumpida. La interrupción del tratamiento, por ejemplo, como ocurre en la

diabetes gestacional, que se produce en diferentes embarazos en la misma mujer, hace que una anafilaxia causada por insulina sea más frecuente <sup>96</sup>.

El clima y las estaciones son conocidos factores de riesgo para presentar una picadura de insecto <sup>84,97</sup>.

Algunos medicamentos pueden predisponer a la anafilaxia o pueden interferir en el tratamiento de esta, como por ejemplo los  $\beta$ -bloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), y los inhibidores de la angiotensina.

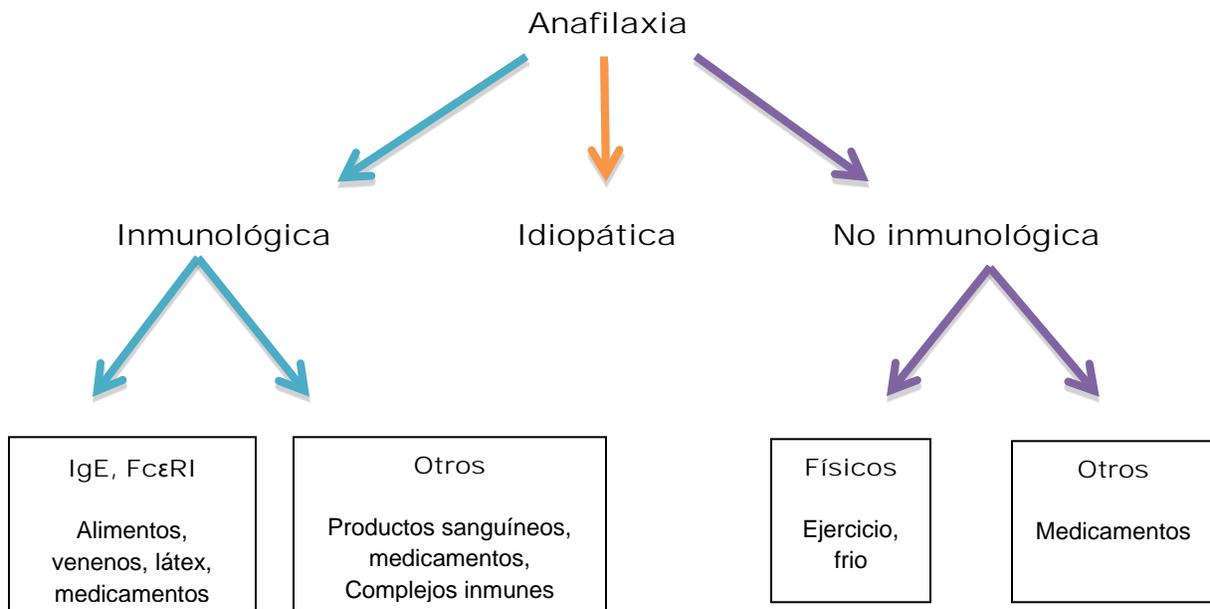
La exposición a  $\beta$ -bloqueantes adrenérgicos se ha asociado con anafilaxias graves y resistentes al tratamiento. Los  $\beta$ -bloqueantes pueden aumentar la liberación de mediadores inflamatorios en las reacciones anafilácticas mediadas y no mediadas por IgE <sup>98,99</sup>, pueden intensificar los efectos de los mediadores en órganos diana como el sistema cardiovascular, pulmones y piel, y se han asociados con el aumento de la mortalidad en anafilaxias experimentales con independencia de su mecanismo inmunológico <sup>100</sup>. El empleo de adrenalina en pacientes tratados con  $\beta$ -bloqueantes adrenérgicos teóricamente puede inducir efectos  $\alpha$ adrenérgicos sin oposición, causando hipertensión grave. Los pacientes que toman  $\beta$ -bloqueantes adrenérgicos por vía oral o tópica pueden experimentar anafilaxia grave asociada a bradicardia paradójica, hipotensión profunda y broncoespasmo grave <sup>101,102</sup>. Dos estudios retrospectivos sobre factores de riesgo de la inmunoterapia con aeroalérgenos <sup>103</sup> y venenos de himenópteros <sup>101</sup>, no encontraron un aumento en la frecuencia de reacciones sistémicas en pacientes con tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes.

Los IECA parecen intensificar las reacciones alérgicas a las picaduras de insectos<sup>104,105</sup>. Sin embargo, los IECA no tienen una contraindicación absoluta en pacientes que reciben inmunoterapia para himenópteros. En un estudio con 157 pacientes que recibieron inmunoterapia para himenópteros mientras recibían tratamiento con IECA no presentaron un aumento de reacciones<sup>106</sup>. Los IECA y antagonistas de los receptores de angiotensina inhiben el metabolismo de la angiotensina, bradicinina y sustancia P<sup>107</sup>. En los pacientes que están siendo tratados con estos medicamentos el riesgo de anafilaxia grave puede ser mayor debido a que la activación compensatoria del sistema renina-angiotensina-aldosterona se puede ver comprometida. En los pacientes que toman IECA, la degradación de las cininas vasoactivas generadas durante la anafilaxia pueden verse afectada, al ser la bradicinina un potente agente vasoactivo que puede contribuir a la hipovolemia e hipotensión observadas en los pacientes con anafilaxias grave<sup>108,109</sup>.

## **PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA**

La anafilaxia se inicia cuando el huésped interacciona con un material extraño. Este material extraño puede ser cualquier agente capaz de provocar la liberación de mediadores de los mastocitos tisulares y basófilos circulantes (tabla II). La exposición puede ser por vía tópica, inhalada, ingerida o parenteral. Algunos autores se reservaban el término anafilaxia exclusivamente para las reacciones dependientes de la IgE y hablaban de reacciones anafilactoides para definir las independientes de esta inmunoglobulina,

aunque clínicamente no pudieran distinguirse, pero la nomenclatura de la WAO en 2008, eliminó el término anafilactoide y actualmente se clasifican los efectos anafilácticos como inmunológicos y no inmunológicos<sup>110,111</sup>. (Figura 2).



**Figura 2:** Mecanismos de la anafilaxia. La anafilaxia puede ser mediada por mecanismos inmunológicos o puede ocurrir por estimulación directa de los mastocitos (mecanismos no inmunológicos). Modificado de Simons FE.

## MECANISMOS INMUNOLÓGICOS DE LA ANAFILAXIA

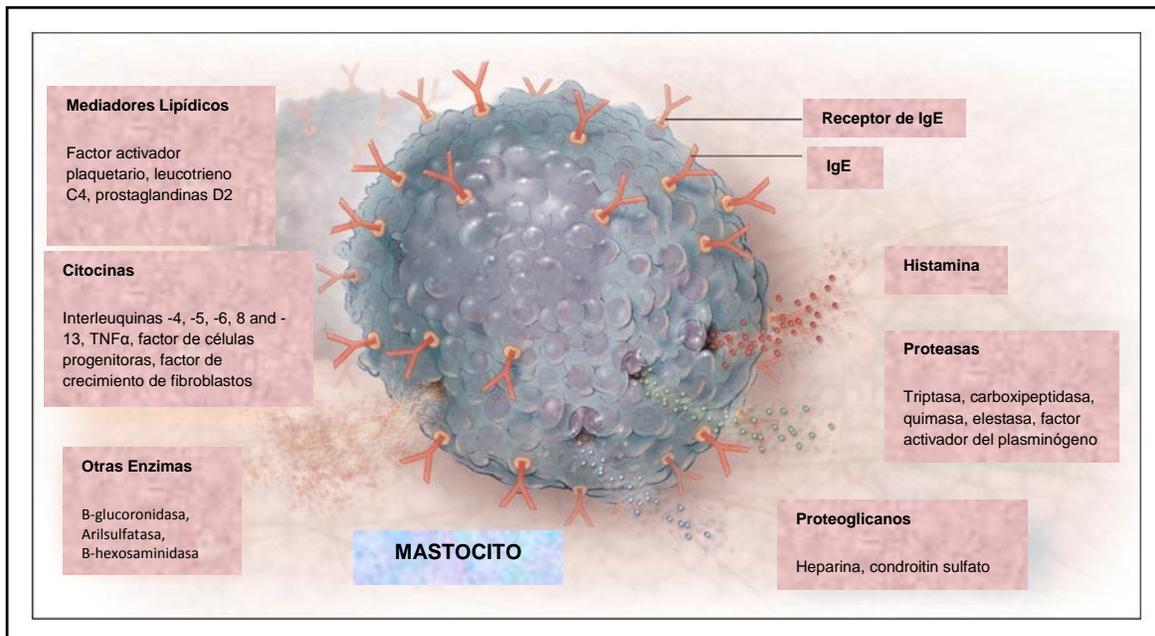
La anafilaxia de mecanismo inmunológico (Tabla III) implica la fijación de la inmunoglobulina E (IgE) a los receptores de alta afinidad (FcεRI) de la superficie de las membranas de mastocitos y basófilos. Después de una fase de sensibilización, las moléculas de la IgE ligadas al receptor se agregan y se entrecruzan ante una nueva exposición al alérgeno, lo que causa la activación celular y la liberación de mediadores. Esta es la denominada vía clásica de la anafilaxia. Una vez que se ha producido la IgE específica contra el alérgeno, ésta contribuye a la intensidad de la anafilaxia, aumentando la expresión de FcεRI en mastocitos y basófilos<sup>112-114</sup>, que inician y amplifican la respuesta alérgica aguda<sup>8,112-116</sup>. La activación mastocitaria está regulada por un equilibrio de acontecimientos moleculares intracelulares positivos y negativos, que se extienden más allá de las cinasas y fosfatasas, como las cinasas lyn y syk, que, en definitiva, inician una transmisión de señales análoga a la inducida por los receptores de las células B y T<sup>117</sup>. La esfingosina cinasa es un determinante de la capacidad de respuesta de los mastocitos<sup>118</sup>.

La activación de los mastocitos y basófilos provoca la liberación rápida de mediadores inflamatorios, como histamina, proteasas - principalmente la triptasa- carboxipeptidasa A3, factor activador plaquetario (PAF), prostaglandinas, leucotrienos, quimiocinas y citocinas<sup>110</sup>.

Figura 3: *Patogénesis de la anafilaxia*

## MEDIADORES DE LA ANAFILAXIA

Los mediadores de los gránulos de los mastocitos y basófilos preformados son liberados por un proceso de exocitosis compuesta en pocos minutos. La síntesis *de novo* de los metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos) ocurre también en minutos. La activación de las citocinas inflamatorias y de las quimiocinas tarda varias horas (Figura 3 y 4).



**Figura 4:** *Mediadores de la anafilaxia.*

**La histamina** es el mediador vasoactivo más importante; se encuentra preformada y almacenada en los gránulos citoplasmáticos de los mastocitos y basófilos. La liberación de histamina limitada a la piel causa urticaria. La liberación sistémica de histamina, sin embargo, produce cambios cardiovasculares y hemodinámicos, que pueden no estar

asociados con la presencia de urticaria. Los niveles séricos de histamina se han relacionados con la gravedad y la persistencia de las manifestaciones cardio-pulmonares

119

Los efectos sistémicos de la histamina son dependientes de la dosis. En un estudio <sup>120</sup> en el que se administró histamina por vía intravenosa a 30 voluntarios sanos durante 30 minutos, en dosis que iban desde 0,05 a 1 µg/kg/min, se observó una relación con los niveles plasmáticos:

- Niveles plasmáticos bajos: se asociaron con un aumento del 30 % en la frecuencia cardiaca.
- Niveles plasmáticos moderados: la histamina causó enrojecimiento y cefalea.
- Niveles plasmáticos altos: la histamina causó un aumento del 30 % en la presión diferencial del pulso (es decir, la presión sistólica menos la presión diastólica).

Las acciones de la histamina en la anafilaxia están mediadas por la unión a los receptores H1 y H2 de las células diana. En el estudio citado anteriormente <sup>120</sup>, el pre-tratamiento con antihistamínicos H1, antihistamínicos H2, o ambos, sugirió que el efecto de la histamina tanto sobre los receptores de tipo H1 como H2 causaba enrojecimiento, hipotensión y cefalea, mientras que la estimulación de los receptores de tipo H1 favorecía la taquicardia, el prurito, la rinorrea y el broncoespasmo <sup>120</sup>.

Al liberarse la histamina, actúa sobre sus receptores (H1 y H2, pero principalmente sobre los H1), aumentando la permeabilidad vascular, causando prurito, angioedema, eritema,

urticaria y vasodilatación, con una disminución de las resistencias periféricas y salida del líquido al espacio extravascular. También estimula las secreciones glandulares, causando rinorrea y broncorrea. La interacción de los receptores H1 y H2 disminuye la presión diastólica y aumenta la presión diferencial de pulso. Los receptores H2 aumentan la contractilidad auricular y ventricular, el ritmo auricular y la vasodilatación de las arterias coronarias.

Los receptores H3 son inhibidores presinápticos que regulan la liberación endógena de noradrenalina en las fibras simpáticas del sistema cardiovascular, mejorando los síntomas de la anafilaxia <sup>121</sup>.

Los receptores H4 parece que están implicados en la quimiotaxis y la liberación de citocinas de los mastocitos y también podrían contribuir al prurito <sup>122,123</sup>.

**La triptasa** es una proteasa abundante y relativamente específica de los mastocitos, aunque los basófilos y precursores mieloides pueden contener una pequeña cantidad. Hay diferentes formas de triptasa. La  $\beta$  triptasa (triptasa madura) es enzimáticamente activa, se concentra en los gránulos secretores de los mastocitos y es liberada durante la desgranulación. Se encuentra unida principalmente a heparina.

La triptasa puede activar la vías del complemento y de la coagulación, así como el sistema de contacto calicreína-cinina <sup>29</sup>. Además, disminuye el cininógeno de masa molecular elevada (HMWC), causa la formación de los complejos de activación y la producción de bradicinina, provocando angioedema <sup>124</sup>. La triptasa también puede inactivar las proteínas

pro-coagulantes que promueven la lisis de los coágulos de fibrina y puede producir coagulación intravascular diseminada en las anafilaxias muy graves<sup>29,124</sup>.

La vía de la exposición al alérgeno parece influir en los niveles de triptasa resultantes por razones que no han sido completamente explicadas. En concreto, la anafilaxia provocada por los alimentos ingeridos puede presentar una elevación mínima o nula en la triptasa<sup>125,126</sup>. En un análisis de muertes por anafilaxia, los alérgenos que accedieron por vía parenteral (medicamentos, veneno de insectos) se asociaron con niveles elevados de triptasa sérica y niveles bajos de IgE específica, mientras que los alérgenos de entrada por vía oral se asociaron con niveles bajos de triptasa y niveles relativamente elevados de IgE específica para el alérgeno<sup>127,128</sup>. Esta diferencia en los niveles de triptasa puede estar relacionada con los subtipos de mastocitos que se encuentran por primera vez con el alérgeno. Los mastocitos que predominan en la mucosa del intestino delgado y en los pulmones, contienen mucha menos triptasa por célula que los que se encuentran en los tejidos conectivos<sup>127</sup>. En general, los niveles de triptasa normalmente se correlacionan con la gravedad clínica de la anafilaxia, destacando la excepción de los alérgenos alimentarios descritos previamente. Hay datos que sugieren que el control de los niveles basales de triptasa podría ser apropiado, especialmente en los pacientes que experimentaron hipotensión y síncope sin urticaria durante la anafilaxia, para poder realizar diagnóstico diferencial con mastocitosis sistémicas. La mayoría de los estudios han evaluado pacientes con anafilaxia grave por picaduras de insectos.

**Tabla III: Mediadores liberados por mastocitos y basófilos y su papel en la anafilaxia.**

Mediadores	Acción	Clínica
Histamina y productos del metabolismo del ácido araquidónico (leucotrienos, tromboxanos, prostaglandinas, PAF)	Espasmo del músculo liso, secreción de moco, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, activación de adherencia plaquetaria, activación de neuronas nociceptivas y activación y quimiotaxis de eosinófilos	Sibilancias, urticaria, angioedema, rubor, prurito, diarrea, dolor abdominal, hipotensión, rinorrea y broncorrea.
Proteasas neutras: triptasa, quimasa, carboxipeptidasa, catepsina G	Escisión de componentes del complemento, quimioatrayente para eosinófilos y basófilos, activación de mastocitos, escisión de neuropéptidos, conversión de angiotensina I a angiotensina II	Puede reclutar al complemento mediante la escisión del C3, puede aliviar los síntomas causando una respuesta hipertensiva a través de la conversión de la angiotensina I en angiotensina II y por la inactivación de neuropéptidos. Además, puede aumentar la respuesta debido a una mayor activación de los mastocitos.
Proteoglicanos: heparina, sulfato de condroitina	Anticoagulación, inhibición del complemento, de la unión a fosfolipasa A2, quimioatrayente para los eosinófilos, inhibición de la función de citocina, activación de la vía de las cininas	Puede prevenir la coagulación intravascular y el reclutamiento del complemento. También pueden reclutar cininas, aumentando la gravedad de la reacción.
Quimioatrayente: quimiocinas, factores quimiotácticos de eosinófilos	Atrae las células al foco	Pueden ser, en parte, responsables del empeoramiento de los síntomas de la reacción en la fase tardía y/o la prolongación de la reacción.
Factor de necrosis tumoral $\alpha$	Produce PAF	Causa vasodilatación y permeabilidad vascular, es sintetizado y liberado de manera "tardía" y ha sido incriminado en la producción de reacciones en fase tardía

PAF: factor activador plaquetario.

Modificado de Middleton's allergy: Principles and practice. 7th ed. St. Louis: Mosby; 2009. p. 1027<sup>125</sup>.

Unos valores elevados de triptasa basal (superior a 11,4 µg/L) pueden indicar mastocitosis sistémica o mastocitosis monoclonal, (por ejemplo, la mutación de c-kit) y requieren biopsia de médula ósea y análisis citogenético para su posterior evaluación<sup>105,129</sup>.

**El factor activador plaquetario (PAF)**, sintetizado a partir de las membranas fosfolipídicas de los mastocitos, actúa como mediador de la inflamación, causa una broncoconstricción 1.000 veces más potente que la histamina, aumenta la permeabilidad vascular, disminuye el flujo sanguíneo coronario y la contractilidad miocárdica, provoca quimiotaxis y desgranulación de eosinófilos y neutrófilos, induce la agregación plaquetaria local y sistémica, así como vasodilatación periférica y la posibilidad de inducir hipotensión grave a través de la inducción de óxido nítrico (NO)<sup>130</sup>. Los niveles circulantes del PAF están considerablemente elevados en los pacientes con reacciones alérgicas agudas y se relacionan directamente con la gravedad de la anafilaxia<sup>131</sup>. La rápida degradación del PAF por las acetil-hidrolasas del PAF (PAF-AH), que se localizan en los espacios intra y extracelulares, es uno de los mecanismos que regulan los niveles séricos del PAF. La pérdida de función más común de las PAF-AH es la mutación V279F *PAF-AH*, que se encuentra en más del 30 % de los sujetos japoneses y se piensa que es un factor de riesgo en diversas enfermedades inflamatorias<sup>132</sup>. Además, en un estudio prospectivo de 41 pacientes (con edades entre 15 y 74 años) y 23 pacientes control, los niveles séricos del PAF se relacionaron directamente con la gravedad de la anafilaxia, mientras que los niveles séricos de la PAF-AH eran inversamente proporcionales<sup>131</sup>. En un análisis retrospectivo, la actividad PAF-AH fue significativamente menor en nueve individuos que

fallecieron por anafilaxia secundaria a la ingesta de cacahuete, en comparación con los pacientes de cinco diferentes grupos control <sup>131</sup>.

**El óxido nítrico** (NO) es un gas que actúa como una molécula mensajera en la mayoría de los sistemas de órganos humanos. Dentro de las paredes de los vasos sanguíneos es un potente vasodilatador, y es responsable de la actividad biológica del factor relajante derivado del endotelio. Bajo circunstancias normales, el NO participa en el control homeostático del tono vascular y la presión sanguínea regional <sup>133</sup>. El NO también está implicado en la compleja interacción de regulación y contrarregulación de mediadores en la activación de los mastocitos, y se ha implicado en la hipotensión de la sepsis y la anafilaxia <sup>134,135</sup>.

El NO promueve respuestas protectoras, tales como broncodilatación, vasodilatación coronaria, y disminución de la liberación de histamina, como lo demuestran los experimentos con inhibidores de NO en animales <sup>135</sup>. Sin embargo, sus efectos en la anafilaxia parecen ser perjudiciales a través de la relajación del músculo liso vascular y el aumento de la permeabilidad vascular <sup>135</sup>.

Durante la anafilaxia se producen grandes cantidades de NO. El NO se sintetiza a partir de la L-arginina por la acción de la óxido nítrico sintetasa (NOS). Existen tres isoformas de la NOS, dos constitutivas (NOSc), y una inducible (iNOS). Las NOSc se encuentran en endotelio, miocardio, endocardio, musculo esquelético, plaquetas y tejido neural y se presume que producen bajas cantidades de NO para las funciones fisiológicas y/o

antiinflamatorias. La iNOS se ubica en macrófagos, fibroblastos, neutrófilos y músculo liso y su expresión se asocia con la inflamación. Los mediadores que estimulan a la NOSc son los mismos mediadores de la anafilaxia: la histamina, el PAF, los leucotrienos y la bradicinina. El aumento de la expresión de la iNOS resulta en la sobreproducción de NO y en la activación de la gualinato ciclasa. Este mecanismo puede ser el responsable de la morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada al choque séptico y se presume que también se puede asociar a la anafilaxia <sup>136</sup>. Sin embargo, estudios realizados en ratones han demostrado que la anafilaxia puede ocurrir en la ausencia de iNOS y que el PAF está asociado con la anafilaxia, la NOSc endotelial sería un mediador fundamental. Estos datos no están disponibles en humanos, aunque los hallazgos en ratones sugieren que la participación de NOS en la anafilaxia puede ser más compleja de lo que se pensaba.

El **ácido araquidónico** es un ácido graso derivado de los fosfolípidos de membrana, que puede ser metabolizado a través de las vías de la lipooxigenasa y de la ciclooxigenasa para generar mediadores proinflamatorios, tales como los leucotrienos, las prostaglandinas y el PAF. Los efectos de estos metabolitos del ácido araquidónico incluyen broncoespasmo, hipotensión y eritema <sup>125</sup>. El leucotrieno B4 es un agente quimiotáctico que teóricamente puede contribuir a las reacciones bifásicas o prolongadas y a la broncoconstricción. La sobreproducción de leucotrieno C4 aumenta la desgranulación de los mastocitos y produce broncoconstricción <sup>125</sup>. Los leucotrienos D4 y E4 aumentan la permeabilidad microvascular y son potentes broncoconstrictores <sup>137-139</sup>. La prostaglandina D2 causa vasodilatación periférica, aumento de la permeabilidad vascular, vasoconstricción de las

arterias coronarias y pulmonares e inhibe la agregación plaquetaria en diversos modelos experimentales<sup>140-142</sup>. También es quimiotáctica para los basófilos, eosinófilos, células dendríticas y células T<sub>H2</sub> y estimula la liberación de histamina de los basófilos<sup>117,143,144</sup>.

Otros mediadores pueden tener efectos antiinflamatorios y moduladores que limitan la anafilaxia. Como por ejemplo, la **quimasa** que puede facilitar la conversión de angiotensina I a angiotensina II y, teóricamente, ayudar a contrarrestar la hipotensión durante la anafilaxia<sup>108,125,145</sup>.

**La heparina** (un proteoglicano) liberada junto con la triptasa tiene una función compensatoria de la anafilaxia<sup>108,125</sup> a través de los siguientes mecanismos:

1. Oposición a la activación del complemento.
2. Modulación de la actividad de la triptasa.
3. Inhibición de la cascada de la coagulación, mediante la unión a la antitrombina III.
4. Inhibición de los factores quimiotácticos de la cascada del ácido araquidónico generados durante la activación de los eosinófilos.

Durante los episodios graves de anafilaxia se activan simultáneamente las vías del complemento, la coagulación y el sistema de contacto de la calicreína. Gran parte de los

datos se han obtenido durante provocaciones experimentales con picaduras de insectos. Se ha observado una disminución de C4 y C3 y la generación de C3a. Los datos muestran que la activación de la vía de la coagulación durante la anafilaxia grave incluye una disminución del factor V, del factor VIII y del fibrinógeno y, en algunos casos, coagulación intravascular diseminada <sup>28,108</sup>. Un análisis durante un período de 10 años en el Reino Unido de 202 víctimas mortales anafilaxia, determinó que el 8 % de las muertes se debieron a la coagulación intravascular diseminada <sup>28</sup>. Se ha descrito una buena respuesta con el tratamiento con ácido tranexámico <sup>146</sup>.

La disminución del cininógeno de masa molecular elevada y la formación de complejos calicreína-C1 inhibidor y factor XIIa-C1 inhibidor, indican la activación del sistema de contacto <sup>108</sup>. La activación de la calicreína no solamente genera bradicinina sino que también activa el factor XII. El factor XII por si solo puede causar coagulación y lisis del coágulo, a través de la formación de plasmina, que conduce a la activación del complemento. En modelos murinos de anafilaxia, el PAF parece ser un mediador importante en el desarrollo de la coagulación intravascular diseminada <sup>147</sup>.

Los eosinófilos pueden ser pro-inflamatorios (a través de la liberación de gránulos citotóxicos asociados a proteínas) o antiinflamatorios (a través del metabolismo de mediadores vasoactivos) <sup>125,148</sup>. Un modelo de anafilaxia en cobayas sugiere que los eosinófilos que se encuentran presentes en las vías respiratorias y en las que existe inflamación crónica, pueden participar en la fase de respuesta inmediata a la exposición a

alérgenos, así como su papel tradicional en la respuesta alérgica tardía <sup>149</sup>. Estos mecanismos no han sido estudiados en humanos.

El desarrollo y gravedad de la anafilaxia también depende de la capacidad de respuesta de las células diana a los mediadores de la inflamación. Por ejemplo, la interleucina 4 (IL-4) y la interleucina 13 (IL-13) son citocinas muy importantes en la generación inicial de anticuerpos y las respuestas de células inflamatorias a la anafilaxia tanto en ratones como en humanos. En la anafilaxia en ratones, sin embargo, la IL-4 también provoca un aumento de tres a seis veces de la capacidad de respuesta de las células diana a los mediadores inflamatorios y vasoactivos, incluyendo la histamina, los leucotrienos, la serotonina y el PAF <sup>150,151</sup>. Esta acción de la IL-4 parece tener lugar a través de la cadena alfa del receptor de la IL-4, lo que activa la señal del factor de transcripción del factor 6 transductor de señales y activador de la transcripción (STAT-6)<sup>151</sup>.

### ***ANAFILAXIA MEDIADA POR COMPLEJOS INMUNES***

Varios fármacos han sido implicados en reacciones inmediatas potencialmente mortales, que son clínicamente similares a la anafilaxia, salvo que no puede identificarse IgE específica frente al fármaco. La activación de la vía del complemento por complejos inmunes, constituidos por el fármaco culpable e inmunoglobulina G (IgG) u otros

agredados moleculares Este mecanismo ha sido propuesto para algunas fármacos como la protamina<sup>152-154</sup>.

### ***MECANISMOS NO INMUNOLÓGICOS DE LA ANAFILAXIA***

Se han propuesto una serie de mecanismos no mediados por IgE para explicar la anafilaxia causada por medios de contraste radiológicos (MCR) (Tabla IV). Uno de ellos involucra la interacción de las moléculas del MCR con la fracción Fc de la IgE o IgG ya unidas a la superficie de los mastocitos o basófilos, causando entrecruzamiento y activación.

Otros mecanismos que pueden causar la desgranulación de los mastocitos y, por lo tanto, causar anafilaxia independiente de la IgE son:

- Algunos mastocitos expresan receptores para las anafilotoxinas C3a y C5a, y liberan histamina en respuesta a la exposición de estos fragmentos del complemento. Los macrófagos y basófilos también tienen receptores C3a y pueden producir PAF en respuesta al ser activados. Este mecanismo ha sido implicado en la anafilaxia secundaria a cacahuete en ratones<sup>155</sup>, aunque en humanos no se ha podido demostrar.
- La activación directa de los mastocitos y/o basófilos por la vancomicina, da lugar a la liberación de histamina; este mecanismo se ha sido implicado en el "síndrome del hombre rojo"<sup>156</sup>. Esta reacción se puede complicar con hipotensión y

presentarse de manera similar a la anafilaxia hasta en un 15 % de los pacientes. El mecanismo es desconocido.

- Los medicamentos opiáceos, como la meperidina y la codeína, pueden causar la liberación de histamina sin mediación inmunológica a través de la desgranulación directa de mastocitos <sup>157</sup>. Las reacciones leves como la urticaria, son comunes, aunque también se han descrito ocasionalmente reacciones anafilácticas <sup>158</sup>.
- La urticaria por frío es un trastorno reproducible, que se caracteriza por la rápida aparición de eritema, prurito y edema después de la exposición al frío (por ejemplo, agua, aire, alimentos, bebidas u otra fuente de frío). La exposición sistémica al frío, como podría ocurrir con la natación o la exposición corporal total al aire frío, pueden causar la liberación masiva de histamina y de otros mediadores, lo que llevaría a la hipotensión. Algunos episodios se caracterizan por la presencia de proteínas anormales (es decir, crioglobulinas o criofibrinógenos), que pueden aglutinarse o precipitarse a bajas temperaturas. Sin embargo, la mayoría de los casos de urticaria o anafilaxia por frío son idiopáticas y carecen de proteínas anormales <sup>125</sup>.
- Activación de la vía de la coagulación y de la fibrinólisis: la activación del factor Hageman y la generación de cininas (bradicinina) que, a su vez, activan el complemento. Se ha descrito para los MCR <sup>159</sup>.
- Alteraciones del metabolismo del ácido araquidónico: la capacidad del ácido acetilsalicílico (AAS) y de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para inducir

una anafilaxia parece relacionarse con su potencia inhibidora de la ciclooxigenasa

159

- El sulfato de condroitina (un proteoglicano) fue un compuesto contaminante de los suministros de heparina en todo el mundo del año 2007 al 2008. Causó anafilaxia activando directamente la vía de cinina-calicreína, lo que generaba la bradicinina, C3a y C5a. Las reacciones anafilácticas cursaban con hipotensión y dolor abdominal y de forma variable: disnea, diarrea, enrojecimiento y angioedema. Sin embargo, estas reacciones siempre carecían de la urticaria o prurito <sup>160,161</sup>.
- La anafilaxia inducida por ejercicio (AIE) es un trastorno en el que la anafilaxia se presenta en relación con el esfuerzo físico. Hay una condición llamada AIE dependiente de alimentos, en la cual los síntomas se desarrollan sólo si el ejercicio se realiza a las pocas horas de comer, y en la mayoría de los casos, sólo si un determinado alimento se consume antes de realizar el ejercicio. Su patogénesis e incidencia real continúan siendo desconocidas <sup>40</sup>. Los estudios histológicos evidencian una desgranulación mastocitaria; también resultan evidentes el aumento de los niveles de histamina, de triptasa y de leucotrienos.

## **ANAFILAXIA INDUCIDA POR EL EJERCICIO**

La AIE se caracteriza por signos y síntomas de la anafilaxia en el marco de un esfuerzo físico. Los síntomas pueden comenzar en cualquier etapa del ejercicio y, en ocasiones se

presentan justo después del ejercicio <sup>162</sup>. Los primeros signos y síntomas generalmente incluyen <sup>163</sup>: calor, enrojecimiento, urticaria, cefalea y fatiga súbita. Si el ejercicio continúa, hay una progresión de los síntomas hacia: angioedema en cara y/o extremidades (a menudo en las manos), síntomas gastrointestinales (náuseas, calambres abdominales y diarrea), edema de laringe, hipotensión y/o colapso circulatorio. El broncoespasmo se presenta en algunos pacientes, aunque puede ser menos común que en la anafilaxia desencadenada por otras causas <sup>163</sup>. El cese de ejercicio, por lo general, da lugar a una mejora inmediata o la resolución de los síntomas. Quizás por esta razón, los informes sobre mortalidad se limitan a unos pocos casos. Sin embargo, es posible que los episodios mortales puedan ser infradiagnosticados o confundidos con otras causas de muerte súbita durante el ejercicio <sup>164</sup>. En la AIE dependiente de alimentos los síntomas ocurren sólo cuando la persona se ejercita dentro de minutos a pocas horas después de comer. En raras ocasiones, los síntomas ocurren cuando el alimento ha sido ingerido poco después del ejercicio <sup>165-167</sup>. Los alimentos más frecuentemente asociados son: el trigo, frutos secos, mariscos, frutas, verduras, semillas legumbres y, con menos frecuencia, diferentes tipos de carne, leche de vaca y huevo <sup>43,162,168,169</sup>. La cantidad de comida ingerida es importante en algunos pacientes.

Muchos pacientes desarrollan los síntomas más fácilmente en presencia de uno o más factores desencadenantes o co-desencadenantes, aunque el ejercicio sigue siendo el factor desencadenante más importante. Los cofactores desencadenantes descritos incluyen:

1. Los AINE <sup>170-172</sup>.
2. Las bebidas alcohólicas <sup>167</sup>.
3. La exposición al polen estacional en pacientes sensibilizados <sup>167</sup>.
4. Las temperaturas extremas (ya sea la alta temperatura y la humedad o la exposición al frío) <sup>167</sup>.
5. Las fases premenstrual y ovulatoria en el ciclo menstrual femenino <sup>169,173</sup>.

El diagnóstico diferencial de la AIE incluye la urticaria colinérgica, la mastocitosis, los procesos cardiovasculares, el asma inducida por el ejercicio y el ejercicio asociado a reflujo gastroesofágico. Además, el diagnóstico diferencial de la AIE dependiente de alimentos incluye la hipersensibilidad al alimento exacerbada por el ejercicio.

## **ANAFILAXIA IDIOPÁTICA**

Con frecuencia, la anafilaxia se asocia con un desencadenante que permite ser identificado, como un alimento, un medicamento o una picadura de insecto. La anafilaxia idiopática se diagnostica cuando no puede ser identificado un desencadenante específico después de una evaluación alergológica apropiada, y cuando se han descartado entidades como la mastocitosis y deficiencia y/o disfunción del C1 inhibidor (Tabla IV).

**Tabla IV: Mecanismos mediadores de la anafilaxia.**

MECANISMOS Y DESENCADENANTES DE LA ANAFILAXIA
<p>Mecanismos Inmunológicos (dependientes de IgE)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alimentos: cacahuete, frutos secos, mariscos, pescado, leche, huevo.</li> <li>○ Veneno de himenópteros) y picaduras de otros insectos (mosquitos).</li> <li>○ Medicamentos (antibióticos <math>\beta</math>-lactámicos, algunos AINE).</li> <li>○ Los materiales biológicos, incluyendo los alérgenos, la inmunoterapia con alérgenos, anticuerpos monoclonales, vacunas para prevenir enfermedades infecciosas, y las hormonas (progesterona).</li> <li>○ El látex del árbol del caucho.</li> <li>○ Los aditivos alimentarios, especias, colorantes derivadas de insectos (el carmín) y gomas vegetales.</li> <li>○ Los inhalantes (raro) (epitelio de caballo).</li> <li>○ Fluido seminal humano (raro).</li> <li>○ Alérgenos ocupacionales (las picaduras de insectos, látex del árbol de caucho).</li> </ul>
<p>Mecanismos no Inmunológicos (independientes de IgE)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dependiente IgG (raro), (dextranos de alto peso molecular, infliximab).</li> <li>○ Activación del sistema de la coagulación.</li> </ul>
<p>Anafilaxia Idiopática</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Considerar la posibilidad de un alérgeno oculto o no reconocido previamente.</li> <li>○ Considerar la posibilidad de mastocitosis o un trastorno de mastocitosis clonal.</li> </ul>
<p>Desencadenantes no Inmunológicos (activación directa de mastocitos y basófilos)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Los factores físicos (por ejemplo: el ejercicio, el frío, el calor, la luz solar/la radiación ultravioleta).</li> <li>○ Medicamentos (por ejemplo, los opiáceos).</li> <li>○ El alcohol (etanol).</li> </ul>

La anafilaxia idiopática es más frecuente en adultos, aunque también ocurre en los niños<sup>174,175</sup>. La prevalencia de la anafilaxia idiopática en los Estados Unidos se estima en aproximadamente 1 de cada 10.000 habitantes<sup>176</sup>. En varias series, hasta un 70 % de los

pacientes con anafilaxia idiopática eran mujeres y aproximadamente el 50 % de los pacientes eran atópicos<sup>175,177,178</sup>. Los pacientes con anafilaxia idiopática también pueden desarrollar episodios de anafilaxia causadas por factores conocidos, tales como alimentos, medicamentos o el ejercicio<sup>175</sup>.

La anafilaxia idiopática se asocia con un aumento de la activación de los mastocitos, al igual que en la anafilaxia con un desencadenante conocido. Los pacientes con anafilaxia idiopática también presentan un incremento de la activación de los linfocitos, aunque su papel es aún desconocido.

Las manifestaciones clínicas de la anafilaxia idiopática son iguales a las de las anafilaxias mediadas por IgE e incluyen urticaria, angioedema, hipotensión, taquicardia, disnea, estridor, vómitos, prurito, náuseas, sofocos, diarrea, disfagia, mareo y pérdida de la conciencia<sup>179</sup>. Los pacientes pueden experimentar diferentes combinaciones de los síntomas mencionados, pero, por lo general, tienden a tener las mismas manifestaciones en los episodios repetidos. La progresión de los síntomas de la urticaria o prurito hasta los síntomas que amenazan la vida como el síncope, las sibilancias y el edema laríngeo, pueden variar desde 10 minutos hasta horas, dependiendo de la persona<sup>180</sup>.

La anafilaxia idiopática se clasifica de acuerdo a los síntomas y a la frecuencia de los ataques. Cuando ocurren seis o más episodios en un año, o dos o más episodios en dos meses, se clasifica como anafilaxia idiopática frecuente. Los pacientes que experimentan un menor número de episodios se clasifican como anafilaxia idiopática poco frecuente.

La anafilaxia idiopática sigue siendo un diagnóstico de exclusión tras la eliminación de otras causas. Se debe considerar después de una historia clínica completa, con revisión de los registros médicos, en especial la historia clínica de la atención en urgencias. Los hallazgos del examen físico en su fase aguda ayudarán a guiar el trabajo y las pruebas de laboratorio de las causas más comunes de la anafilaxia, como son los alimentos, los medicamentos, las picaduras de insectos, el látex, o el ejercicio. Una buena anamnesis también determinará si los síntomas del paciente pueden ser atribuibles a trastornos que imitan a la anafilaxia, como la mastocitosis sistémica indolente, el síndrome carcinoide, el feocromocitoma, la deficiencia hereditaria o adquirida del C1 esterasa inhibidor, o los ataques de pánico. La presencia de urticaria puede ayudar a limitar el diagnóstico diferencial, ya que la única que la presenta de los diagnósticos anteriormente señalados es la mastocitosis sistémica.

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ANAFILAXIA**

La anafilaxia puede presentarse con diferentes combinaciones de aproximadamente 40 posibles signos y síntomas (Tabla V)<sup>6,17,39,49,67,75,111,181-183</sup>. Los signos y síntomas más comunes son:

- La sintomatología cutánea, que ocurre hasta en el 90 % de los episodios, incluyendo urticaria generalizada, prurito y/o enrojecimiento, inflamación de labios-lengua-úvula, edema periorbitario o inflamación conjuntival.
- Los síntomas respiratorios, que aparecen hasta en el 70 % de los episodios, e incluyen rinorrea, prurito, estornudos y congestión nasal, cambios en la calidad de la voz, sensación de ahogo o cierre de la garganta, estridor, dificultad para respirar, sibilancias y tos.
- Los síntomas y signos gastrointestinales, que se presentan hasta en un 45 % de los episodios, como náuseas, vómitos, diarrea, calambres y dolor abdominal.
- Los síntomas cardiovasculares que se manifiestan hasta en un 45 % de los episodios, incluyendo hipotonía (colapso), síncope, incontinencia, mareo, taquicardia, e hipotensión.

Sin embargo, existen excepciones a estas manifestaciones clínicas típicas. Por ejemplo, un choque con colapso cardiovascular puede aparecer de modo inmediato sin síntomas cutáneos o respiratorios<sup>125</sup>. De hecho, en una serie de 27 episodios graves<sup>184</sup>, sólo el 70 % de los pacientes con colapso cardiovascular y/o circulatorio presentó manifestaciones cutáneas. Un 30 % de ellos refería síntomas gastrointestinales.

La relativa escasez de síntomas cutáneos podría atribuirse al hecho de que los datos se registraron sólo de los signos observados después de la llegada del personal de emergencia.

**Tabla V: Signos y síntomas de la anafilaxia.**

<p><b>Cutáneos</b> Urticaria, eritema, prurito, angioedema, exantema.</p>
<p><b>Respiratorios</b> Laríngeos: prurito y sensación de opresión en garganta, disfagia, disfonía. Pulmonares: sensación de opresión torácica, disnea, tos, sibilancias. Ótico- nasales: obstrucción nasal, rinorrea, prurito nasal, estornudos, prurito en el pabellón auricular.</p>
<p><b>Gastrointestinales</b> Nauseas, dolor abdominal tipo cólico, vómitos, diarrea, disfagia.</p>
<p><b>Cardiovasculares</b> Mareo, presíncope, síncope, dolor torácico, arritmia, hipotensión, parada cardíaca.</p>
<p><b>Neurológicos</b> Convulsiones, pérdida de conciencia, vértigo, mareo, ansiedad. Los niños pueden volverse irritables, dejar de jugar, o tener otros cambios de comportamiento repentinos.</p>
<p><b>Oculares</b> Prurito periorbitario, eritema y edema ocular, lagrimeo y eritema conjuntival.</p>
<p><b>Otros</b> Contracciones uterinas, metrorragias.</p>

Otra posibilidad, es que la falta de síntomas cutáneos se deba a la hipotensión grave con pérdida de volumen de sangre en el tercer espacio y por lo tanto a la incapacidad de manifestar síntomas cutáneos. Los síntomas comienzan generalmente de 5 a 30 minutos después que el antígeno se ha administrado por vía parenteral; sin embargo, puede haber un retraso de una hora o más. Cuando el antígeno se ha ingerido, los síntomas suelen ocurrir dentro de las dos primeras horas después de la ingestión, pero pueden demorarse varias horas. Cabe señalar, sin embargo, que la aparición de los síntomas puede ocurrir inmediatamente después de la ingestión y si estos síntomas ocurren rápidamente pueden ser mortales. Se cree que existe una correlación directa entre la rapidez de la aparición de

los síntomas y la gravedad de un episodio dado: cuanto más rápido es el comienzo, el episodio es más grave.

La anafilaxia puede ser leve y resolverse espontáneamente debido a la producción endógena de mediadores compensatorios (por ejemplo, la adrenalina, la angiotensina II, endotelina, y otros) o puede ser grave y progresar en cuestión de minutos a un compromiso respiratorio y/o cardiovascular y a la muerte<sup>111</sup>. Los factores que determinan el curso de la anafilaxia en cada paciente no están completamente entendidos. En el inicio de un episodio anafiláctico no es posible predecir la gravedad, la rapidez con que irá progresando, y si se va a resolver rápidamente y por completo o si, por el contrario, tendrá un curso bifásico o prolongado.

La muerte por anafilaxia, por lo general, es el resultado de asfixia debido a edema de vías aéreas o insuficiencia respiratoria debida a la obstrucción bronquial y, con menos frecuencia, a partir de un colapso cardiovascular<sup>28,185-187</sup>.

### ***ÓRGANOS Y SISTEMAS EN LA ANAFILAXIA***

La afectación de los órganos y sistemas en la anafilaxia varía de especie a especie y determina las manifestaciones clínicas observadas. Los factores que determinan un "órgano de choque" específico incluyen<sup>17,188</sup>.

- Variaciones en la respuesta inmune.
- La ubicación de músculo liso.
- La distribución, la tasa de degradación, y capacidad de respuesta a los mediadores químicos.

En los seres humanos, los órganos que predominan en el choque anafiláctico son el corazón, el sistema cardiovascular y los pulmones, y los que causan mayor mortalidad son el colapso circulatorio y el paro respiratorio <sup>29</sup>.

La anafilaxia en los conejos produce muerte por vasoconstricción de la arteria pulmonar con fallo ventricular derecho. En los perros, el órgano primario de choque es el sistema venoso hepático, el cual se contrae y produce una congestión hepática grave <sup>17</sup>.

La anafilaxia en los seres humanos fue considerada una forma de choque distributivo, debido a que presenta una marcada disminución del tono venoso, con similitudes con el choque séptico y el síndrome del choque tóxico. Pero en nuevas revisiones, se ha observado que la anafilaxia también tiene características de choque hipovolémico, con extravasación de fluido, causando disminución en el retorno venoso y depresión de la función miocárdica <sup>189</sup>.

## **SISTEMA CARDIOVASCULAR**

Los mediadores químicos de la reacción anafiláctica pueden alterar directamente el miocardio:

**La histamina**, actúa en los receptores H1, causando constricción y espasmo de la arteria coronaria, incrementando la permeabilidad vascular<sup>190-192</sup>. Los receptores H2, aumentan la contractilidad de las aurículas y los ventrículos, la contracción de las aurículas y la vasodilatación de la arteria coronaria, mencionada anteriormente. La interacción del estímulo con los receptores H1 y H2 causa una disminución de la presión diastólica y un aumento de la presión del pulso<sup>96</sup>.

**El PAF** disminuye el flujo sanguíneo coronario, retrasa la conducción aurículo-ventricular y causa un efecto inotrópico negativo sobre el corazón<sup>193</sup>.

**El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)** es un neurotransmisor ampliamente distribuido en el tejido cardiovascular, que es liberado durante la anafilaxia y puede contribuir a contrarrestar la vasoconstricción arterial coronaria durante la anafilaxia<sup>194,195</sup>. El CGRP relaja el músculo liso vascular y tiene efectos cardio-protectores en modelos animales de anafilaxia<sup>196</sup>.

La estimulación de los receptores H1 puede causar vasoespasmo de las arterias coronarias, con el resultante infarto de miocardio, incluso aunque las arterias coronarias están sanas. La acumulación de mastocitos en la zona de las placas coronarias contribuye

a la trombosis. Los anticuerpos IgE unidos a los receptores de los mastocitos causan la desgranulación que puede producir sustancias con capacidad potencial de rotura de la placa<sup>197</sup>.

El corazón humano puede estar profundamente afectado durante la anafilaxia, independientemente de los efectos de los agentes farmacológicos administrados durante el tratamiento.

La anafilaxia ha sido clínicamente asociada con isquemia miocárdica y defectos de la conducción como las arritmias ventriculares y auriculares y anomalías de la onda T<sup>193</sup>.

No está claro si estos cambios están relacionados con efectos directos de los mediadores de la anafilaxia sobre el miocardio, por exacerbación de una insuficiencia cardíaca preexistente, por el estrés hemodinámico causado por la misma anafilaxia, por la adrenalina endógena liberada desde la médula adrenal en respuesta al estrés o por la adrenalina inyectada<sup>108,193,198</sup>.

El aumento de la permeabilidad vascular durante la anafilaxia puede resultar en una transferencia de 50 % del líquido intravascular al espacio extravascular durante los 10 primeros minutos<sup>199</sup>. Este cambio en el volumen efectivo de sangre activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y provoca la liberación compensatoria de catecolaminas<sup>17</sup>. Algunos sujetos experimentan elevaciones anormales de la resistencia vascular periférica (vasoconstricción máxima), mientras que en otros disminuye la resistencia vascular sistémica, a pesar del aumento de sus niveles de catecolaminas. Estas diferencias

implican importantes implicaciones clínicas, ya que este último escenario puede responder al tratamiento con agentes vasoconstrictores, mientras que el primer caso requiere de un gran aporte de fluidos como pilar del tratamiento.

La postura del paciente durante la anafilaxia puede afectar la evolución clínica. En una revisión retrospectiva de 10 muertes pre-hospitalarias por anafilaxia en el Reino Unido, cuatro de las 10 muertes se asociaron con la presunción de una postura erguida o sentada<sup>200</sup>. Los hallazgos *postmortem* fueron consistentes con una actividad eléctrica sin pulso y con el "síndrome del ventrículo vacío", ambos atribuidos a un inadecuado retorno venoso secundario a vasodilatación y a una pérdida de volumen intravascular, por lo que las actuales evidencias experimentales apoyan que el paciente debe estar en la posición de decúbito supino en Trendelenburg<sup>6,200</sup>.

La taquicardia es la arritmia más común observada durante la anafilaxia y se cree que se desarrolla en respuesta a la disminución de la presión arterial, la depleción intravascular, y liberación de catecolaminas endógenas, como en otras formas de choque. Sin embargo, algunos pacientes se presentan con bradicardia o bradicardia relativa (es decir, taquicardia inicial seguida de una reducción en la frecuencia cardíaca a pesar de empeoramiento de la hipotensión). Esto ha sido descrito, en estudios experimentales de anafilaxias inducidas por picadura de insectos así como en pacientes con traumatismos<sup>108,201-203</sup>.

Los defectos de conducción y los medicamentos simpaticolíticos como los  $\beta$ -bloqueantes, también pueden producir bradicardia en los pacientes con anafilaxia<sup>17</sup>. La excesiva

congestión venosa con la disminución del retorno venoso (fenómeno también observado en reacciones con vasopresores) puede activar los receptores sensoriales sensitivos de la tensión arterial, ubicados en la parte inferior y posterior del ventrículo izquierdo provocando un reflejo cardio-inhibitorio (Bezol-Jarisch) que estimula el nervio vago y causa bradicardia <sup>96</sup>.

Las implicaciones de la bradicardia relativa o absoluta en la anafilaxia y el choque hipovolémico no han sido estudiados en el ser humano, aunque, en un estudio retrospectivo de aproximadamente 11.000 pacientes, se encontró que el 29 % de los pacientes que presentaron hipotensión también presentaron bradicardia y la mortalidad fue más baja en este grupo al compararlos con los pacientes que tuvieron taquicardia <sup>201</sup>.

Por lo tanto, la bradicardia podría cumplir un papel compensatorio en estos casos.

La coincidencia de los eventos coronarios agudos y la anafilaxia ha sido señalada previamente. Los mastocitos se acumulan en las placas ateroscleróticas de las arterias coronarias y su desgranulación puede promover la ruptura de la placa durante un evento coronario agudo o durante un episodio de anafilaxia <sup>190,197</sup>. La vasoconstricción de la arteria coronaria y la disminución del volumen intravascular, posiblemente podrían desencadenar un síndrome coronario agudo en un paciente que ya tuviera antecedentes de enfermedad coronaria aterosclerótica. La agregación plaquetaria debida al PAF y la activación de la vía de la coagulación podrían predisponer a trombosis de las arterias coronarias.

## **SISTEMA RESPIRATORIO**

La anafilaxia puede tener efectos adversos en cualquier parte del tracto respiratorio. Los síntomas de las vías respiratorias superiores incluyen estornudos, rinorrea, disfonía, edema laríngeo, obstrucción de la laringe, o angioedema orofaríngeo. Por su parte, las manifestaciones clínicas de la anafilaxia en las vías respiratorias inferiores incluyen tos, sibilancias, hiperinsuflación pulmonar, edema pulmonar, hemorragia, petequias, taponamiento mucoso, insuficiencia y/o paro respiratorio.

En un estudio retrospectivo de anafilaxias no mortales, los síntomas respiratorios se observaron hasta en un 60 % de los pacientes y fueron rinitis, disnea, sibilancias y angioedema<sup>96</sup>.

Se han descrito observaciones similares en casos de anafilaxias mortales: en un análisis *postmortem* de 23 casos no seleccionados de anafilaxias mortales, se determinó que 16 de las 20 muertes “inmediatas” (muertes que ocurren dentro de la primera hora del inicio de la anafilaxia), se debieron a edema de la vías respiratorias superiores<sup>185</sup>.

## **ANAFILAXIA BIFÁSICA**

La mayoría de los episodios de anafilaxia comienzan rápidamente, aumentando progresivamente y resolviéndose luego por completo, sobre todo cuando se administra el

tratamiento adecuado. Sin embargo, algunas de las reacciones anafilácticas se resuelven y se repiten horas más tarde, o no se resuelven por completo durante horas o incluso días.

Se reconocen tres modelos temporales de anafilaxia: monofásica, bifásica y prolongada:

- Las reacciones alérgicas monofásicas, constituyen aproximadamente el 80-90 % de todos los episodios de anafilaxia, alcanzan su nivel más intenso dentro de los 30-60 minutos después la aparición de los síntomas y se resuelven espontáneamente o con tratamiento dentro de la siguiente hora.
- Las reacciones bifásicas se caracterizan por una respuesta aguda, seguida de un período asintomático de una hora o más, con reaparición de los síntomas sin una nueva exposición al antígeno <sup>204</sup>. La anafilaxia bifásica se produce entre el 1 y el 23 % de las reacciones anafilácticas, y los síntomas pueden reaparecer entre 1 y 72 horas (por lo general de 8 a 10 horas) después de la resolución aparente de la fase inicial <sup>205</sup>.
- La anafilaxia prolongada es aquella reacción que puede durar horas o varios días sin resolverse por completo. La frecuencia exacta de los episodios anafilaxia de prolongada es desconocida, aunque parece ser poco común. La literatura recoge sólo informes de casos y series pequeñas <sup>126,206,207</sup>.

La gravedad de la fase inicial no es predictiva para la anafilaxia bifásica o prolongada <sup>208</sup>.

La patogénesis de la anafilaxia bifásica no se conoce, aunque se han propuesto varias teorías:

- Una teoría propone que la respuesta bifásica, como las manifestaciones en la piel y en el tracto respiratorio que se ven durante la fase tardía una prueba de provocación, es debida a la llegada de células inflamatorias que se producen en respuesta a las citocinas y factores quimiotácticos liberados durante la respuesta inicial <sup>209</sup>. La desgranulación de los mastocitos es responsable de los síntomas iniciales en la piel después de la inyección del alérgeno, o en el pulmón después de la inhalación del alérgeno. A continuación, durante las próximas dos a ocho horas se produce un flujo de otras células inflamatorias, incluyendo eosinófilos, basófilos y linfocitos. Estas células son las responsables de la formación de la pápula tardía en el sitio de punción de la piel, y la respuesta asmática de fase tardía. Este modelo no tiene en cuenta la variabilidad observada en las respuestas anafilácticas bifásicas. Los síntomas recurrentes pueden ocurrir tan pronto como en una hora y tan tarde como tres días después de la resolución de la primera reacción, y este período es muy variable de paciente a paciente. Los hallazgos histológicos en la anafilaxia bifásica no apoyan una teoría sobre otra. Estudios en pacientes que experimentaron reacciones bifásicas mortales mostraron que la mayoría de las veces carecieron de los infiltrados característicos de células inflamatorias en los órganos que participaron durante el incidente <sup>96</sup>.

- La respuesta bifásica se relaciona con una segunda onda de desgranulación de los mastocitos: En algunos modelos murinos de anafilaxia, se observó que los antígenos administrados por vía oral podrían causar una desgranulación bifásica en los mastocitos <sup>210</sup>. Los períodos de mayor intensidad de liberación de mediadores siempre fueron entre 30 minutos y 72 horas después de una provocación oral única. A las 72 horas se hizo

evidente un infiltrado inflamatorio. Sin embargo, este modelo no explica los casos de anafilaxia bifásica en los seres humanos que se producen rápidamente (es decir, de una a ocho horas después de la resolución de la primera respuesta). Además, la respuesta bifásica también puede ocurrir después de que el antígeno se haya administrado de manera parenteral o por inhalación<sup>205,211</sup>.

- En otro modelo animal de anafilaxia provocada por penicilina, se encontró que durante la fase tardía se producía síntesis del PAF y que este fue el responsable de la reacción retardada<sup>212</sup>. Esto es en parte debido a la liberación por parte de los mastocitos del TNF $\alpha$  (factor de necrosis tumoral) durante la reacción inicial, porque la inhibición del TNF $\alpha$  resultó en la ablación tanto de la respuesta en fase tardía como del aumento del PAF. El papel del PAF en ratones ha sido bien establecido. Además, los niveles séricos del PAF están significativamente elevados en los seres humanos con anafilaxia grave o mortal<sup>131</sup>. (Ver tabla I).

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ANAFILAXIA

Los criterios propuestos por Sampson y cols<sup>7,70</sup> se reflejan en la tabla VI.

El diagnóstico de la anafilaxia es clínico. La identificación de factores desencadenantes específicos se basa en una cuidadosa historia clínica, complementada con pruebas de confirmación, entre las que se incluyen las pruebas cutáneas, la determinación de IgE

específica y, algunas veces, si es necesario, pruebas de provocación con el alérgeno sospechoso. El diagnóstico puede apoyarse, en ocasiones, por la documentación de las concentraciones elevadas de triptasa en suero o plasma total o histamina plasmática

119,156,213,214

### ***TRIPTASA SÉRICA O PLASMÁTICA***

El rango normal de la triptasa es de 1 a 11,4 µg/L. Las muestras sanguíneas para la determinación de los niveles de triptasa se pueden obtener entre los 15 minutos y las tres horas después de la aparición de los síntomas. Es más común que la elevación de la triptasa sea detectada en la anafilaxia por venenos de insectos o medicamentos<sup>213,214</sup>.

Un nivel de triptasa que se encuentra dentro de los límites normales no puede utilizarse para refutar el diagnóstico clínico de anafilaxia<sup>156</sup>. Por ejemplo, en individuos con anafilaxia inducida por alimentos, o en pacientes hipertensos, los niveles de triptasa rara vez son elevados<sup>126</sup>. La realización de determinaciones seriadas de triptasa total en suero o plasma a lo largo de varias horas puede aumentar la sensibilidad y la especificidad de las pruebas. La comparación de un nivel obtenido durante el episodio agudo con un nivel obtenido 24 horas después de la resolución de los síntomas puede ser útil para confirmar el diagnóstico clínico<sup>39</sup>.

**Tabla VI: Criterios diagnósticos de anafilaxia.**

**El diagnóstico de anafilaxia es altamente probable si se cumple uno cualquiera de los siguientes tres criterios:**

**1. Inicio agudo de síntomas (pocos minutos hasta varias horas) con afectación de la piel y/o mucosas (p.ej. urticaria generalizada, prurito o rubor, edema de labios, lengua, úvula).**

**Y AL MENOS UNO DE LOS SIGUIENTES**

**a. Compromiso respiratorio (p.ej. disnea, sibilancia, broncoespasmo, estridor, disminución de FEM, hipoxemia).**

**b. Hipotensión (TA) o síntomas asociados a disfunción orgánica (p.ej. hipotonía, colapso cardiovascular, síncope, incontinencia).**

**2. Dos o más de los siguientes síntomas que se producen súbitamente después de la exposición a un alérgeno probable para ese paciente (pocos minutos hasta varias horas):**

**a. Afectación de la piel y/o mucosas (p.ej. urticaria generalizada, prurito-rubor, edema de labios, lengua, úvula).**

**b. Compromiso respiratorio (p.ej. disnea, sibilancias, broncoespasmo, estridor, FEM reducido, hipoxemia).**

**c. Hipotensión o síntomas asociados (p.ej. hipotonía, colapso cardiovascular, síncope, incontinencia).**

**d. Síntomas gastrointestinales persistentes (p.ej. dolor abdominal cólico, vómitos).**

**3. disminución de la TA tras exposición a un alérgeno conocido para ese paciente (pocos minutos hasta varias horas):**

**a. Niños: TA sistólica baja (específico para la edad) o un descenso > 30 % en la TA sistólica\*.**

**b. Adultos: TA sistólica < 90 mmHg o un descenso mayor 30 % del valor base para esa persona.**

**\*TA sistólica en niños se define como < 70 mmHg en los de 1 mes-1 año; < 70 mmHg + (2 x edad) en los de 1-10 años y < 90 mmHg en los de 11-17 años.**

El criterio número 1 engloba la mayoría de las anafilaxias, ya que la mayor parte de las reacciones incluyen síntomas cutáneos<sup>25,91,177,215</sup>. Sin embargo, las manifestaciones cutáneas pueden estar ausentes hasta en un 20 % de las anafilaxias, principalmente en el caso de las anafilaxias intra-operatorias en adultos<sup>9</sup> o en las inducidas por alimentos o picadura de insectos en niños<sup>126,216,217</sup>. Además, en las anafilaxias que ocurren en el quirófano, los síntomas cutáneos pueden aparecer sólo después de que se normalice la tensión arterial (TA). Las manifestaciones cutáneas suelen estar ausentes en los pacientes con anafilaxia mortal o casi mortal

126

Si el nivel de triptasa obtenido 24 horas después de la resolución de los síntomas sigue siendo elevado, el paciente debe ser estudiado para descartar mastocitosis sistémica o mastocitosis clonal.

### ***HISTAMINA PLASMÁTICA***

Los niveles de histamina en plasma típicamente presentan un pico a los 5-15 minutos de la aparición de los síntomas de la anafilaxia y disminuyen a los niveles basales a los 60 minutos, debido al rápido metabolismo por la N-metiltransferasa y la diamino oxidasa. Los niveles elevados de histamina en plasma se correlacionan con los signos y síntomas de anafilaxia, y son más propensos a estar aumentados que los niveles de triptasa sérica <sup>119</sup>.

La determinación de este mediador puede ser útil en los casos en que la anafilaxia ocurre en un entorno hospitalario, en el que las muestras de sangre se pueden recoger poco después de la aparición de los síntomas. En los casos de anafilaxia que ocurren en el ámbito extra-hospitalario no es práctico medir la histamina, porque en el tiempo que el paciente tarda en llegar al servicio de urgencias, los niveles han vuelto a los niveles basales <sup>119,156</sup>.

La histamina se debe medir en el plasma, no en suero. Las muestras de sangre para la histamina requieren un manejo especial: extraer la sangre a través de una aguja de grueso

calibre, mantenerla fría en todo momento, centrifugar inmediatamente, y congelar el plasma rápidamente <sup>156</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre los trastornos comunes que imitan a la anafilaxia se incluyen la urticaria aguda generalizada, el angioedema agudo, las exacerbaciones agudas de asma, el síncope, y los ataques de pánico o ataques agudos de ansiedad. (Tabla VII). Además, la anafilaxia puede presentarse como un colapso súbito sin síntomas cutáneos, y puede ser erróneamente diagnosticada en los adultos, como infarto agudo de miocardio o de accidente cerebrovascular. En los niños pequeños el diagnóstico diferencial se debe realizar con la aspiración o ahogamiento causado por un cuerpo extraño.

**Urticaria aguda generalizada/angioedema:** La aparición súbita de urticaria generalizada puede ser un síntoma de la anafilaxia, o puede ocurrir como un problema aislado. La urticaria, con o sin angioedema, se limita a la piel y tejidos subcutáneos. La anafilaxia se caracteriza típicamente por la participación de uno o más sistemas del organismo, además de la piel.

Los pacientes con angioedema no alérgico también pueden presentar edema en la lengua y la laringe que puede poner en peligro la vida por asfixia, o también puede causar edema de la pared intestinal, causando dolor abdominal recurrente que varía desde una leve

molestia a un dolor grave intratable, acompañado de vómitos, diarrea y choque hipovolémico.

**Tabla VII: Diagnósticos diferenciales de la anafilaxia.**

<b>Enfermedades comunes</b>	<b>Síndromes que cursan con eritema</b>
Asma	Menopausia
Síncope	Síndrome carcinoide
Ansiedad/ataque de pánico	Carcinoma medular de tiroides
Urticaria aguda generalizada	<b>Enfermedades no orgánicas</b>
<b>Aspiración de un cuerpo extraño</b>	Disfunción de las cuerdas vocales
<b>Enfermedad cardiovascular</b> (infarto agudo de miocardio, embolo pulmonar)	Hiperventilación
<b>Eventos neurológicos</b> (convulsiones, accidente cerebrovascular agudo)	<b>Episodio sicosomático</b>
<b>Síndromes Postprandiales</b>	<b>Otras formas de Choque</b>
Sulfitos	Hipovolémico
Envenenamiento alimentario	Cardiogénico
Glutamato monosódico	Distributivo
<b>Exceso de producción endógena de histamina</b>	Séptico
Mastocitosis/mastocitosis clonal	<b>Otros</b>
leucemia	Síndrome de hombre rojo (vancomicina)
	Angioedema no alérgico
	Angioedema hereditario
	Feocromocitoma

*Modificado de Lieberman PL. Anaphylaxis.. Middleton's Allergy Principles & Practice. seventh ed. 2009<sup>96</sup>.*

En el angioedema hereditario, los niveles del complemento (C4 y C2) están disminuidos durante el ataque agudo y C4 es persistentemente bajo. El C1 inhibidor está ausente o es funcionalmente deficiente en la mayoría de los pacientes con angioedema hereditario

**Exacerbación asmática:** El comienzo repentino de sibilancias, tos y dificultad para respirar puede ocurrir durante un episodio anafiláctico, o bien, estos síntomas pueden ocurrir como un problema aislado. El diagnóstico de anafilaxia debe ser considerado en cualquier paciente con sibilancias, tos o falta de aire que se presentan en cuestión de minutos o pocas horas después de la exposición a un factor desencadenante conocido de anafilaxia, por ejemplo, alimentos, medicamentos, o una picadura de insecto <sup>39,125</sup>. Estos pacientes deben ser preguntados por la aparición súbita de síntomas asociados tales como prurito, enrojecimiento, urticaria, angioedema, disfonía, opresión en la garganta, dolor abdominal, vómitos, diarrea, mareo, colapso, o hipotensión.

**Síncope vasovagal:** El síncope vasovagal (desmayo) puede ser un síntoma de anafilaxia o puede presentarse como un problema aislado. Por lo general, el síncope vasovagal se asocia con palidez, diaforesis, debilidad, náuseas, vómitos, bradicardia, pudiendo llegar a pérdida de la conciencia, y se alivia con el decúbito. La anafilaxia, por el contrario, normalmente se caracteriza por la aparición repentina de enrojecimiento en vez de palidez y otros signos y síntomas que no suelen ser vistos en el síncope vasovagal, incluyendo la aparición súbita de prurito, urticaria, angioedema, disfonía, opresión en la garganta, estridor, sibilancias, tos, falta de aire, dolor cólico abdominal o diarrea. En la anafilaxia, la taquicardia es más común que la bradicardia <sup>125</sup>.

**Ataque de pánico/ataque de ansiedad agudo:** Los síntomas pueden incluir una sensación de muerte inminente, disnea, sofocos, sudoración, temblor, palpitaciones, sensación de ahogo, síntomas gastrointestinales, "sensación de desmayo", dolor de pecho, entumecimiento u hormigueo en las extremidades <sup>125</sup>.

**Infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular:** La anafilaxia también puede presentarse como un colapso repentino, sin signos o síntomas cutáneos, especialmente en los adultos de mediana edad y mayores, por lo tanto, existe la posibilidad de una confusión diagnóstica. Para hacer esta situación más complicada, los niveles de triptasa se pueden encontrar elevados en el infarto de miocardio, así como en la anafilaxia, lo que hace difícil distinguir estas dos entidades en algunos pacientes <sup>39,156</sup>.

**Otras formas de choque:** El choque se caracteriza por una reducción sistémica significativa en la perfusión tisular, lo que resulta en la disminución del oxígeno en los tejidos. Existen cuatro mecanismos generales asociados con el choque: el hipovolémico, el distributivo, el cardiogénico y el séptico (que implica los mecanismo del choque hipovolémico, cardiogénico y distributivo) <sup>39,125</sup>.

**Disfunción de las cuerdas vocales:** Consiste en la aducción involuntaria y paradójica de las cuerdas vocales durante la inspiración. Los signos y síntomas incluyen disnea, tos, estridor inspiratorio, o sibilancias espiratorias. Este trastorno es más común en mujeres jóvenes, aunque también se ha descrito en adultos y niños de ambos sexos <sup>220,221</sup>.

**Síndromes que cursan con rubefacción (*Flushing*):** El *flushing* se define como una sensación de calor, acompañado por un enrojecimiento visible de la piel. Típicamente las áreas son más marcadas en las zonas clásicas de rubor que incluyen la cara, el cuello, la parte superior del pecho, y las extremidades superiores. El enrojecimiento patológico es un síntoma común de la anafilaxia. También puede ser un síntoma importante durante la menopausia y puede ocurrir después de la administración de ciertos medicamentos,

después de la ingestión de alcohol (etanol), y en asociación con varios tumores poco comunes en los que se incluyen el carcinoide, el gastrointestinal y el carcinoma medular de tiroides.

**Síndromes postprandiales: Escombroidosis:** se produce en los 15 a 90 minutos después de la ingestión de determinados pescados, como atún, caballa, sardinas, (escómbridos) y otros en malas condiciones. Se caracteriza por la aparición brusca de sofocos, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, palpitaciones, mareo e hipotensión después de la ingestión. La urticaria y el prurito son poco frecuentes. Los síntomas se deben, al menos en parte, a los elevados niveles de histamina en el pescado. La producción de histamina se produce en condiciones de refrigeración o conservación inadecuada, cuando la descomposición bacteriana de la musculatura de los peces conduce a la descarboxilación del aminoácido L-histidina en histamina. Otros compuestos pueden ser responsables de los síntomas, ya que la ingestión de grandes dosis de histamina reproduce el síndrome. La agrupación de los casos (es decir, que varias personas desarrollen síntomas similares después de comer la misma comida de pescado) es consistente con el diagnóstico de escombroidosis<sup>39,125</sup>. Los niveles de histamina en plasma son extremadamente elevados, pero los niveles de triptasa sérica no. Estos dos trastornos además pueden distinguirse mediante pruebas cutáneas y la medición de los niveles de IgE específica para los pescados implicados según la historia clínica<sup>222</sup>.

**Sulfitos:** La ingestión de comidas o bebidas que contengan sulfitos pueden causar reacciones asmáticas importantes en pacientes con asma. La anafilaxia rara vez ha sido descrita<sup>223</sup>.

**Enfermedades por exceso de producción endógena de histamina:** incluyen mastocitosis, mastocitosis clonal, ciertas formas de leucemia.

## **MANEJO INICIAL DE LA ANAFILAXIA**

Las tablas VIII y IX proporcionan una descripción rápida y general de la evaluación inicial y el tratamiento de urgencia de la anafilaxia en adultos y en niños, respectivamente.

Una rápida evaluación y un tratamiento precoz son fundamentales en la anafilaxia, ya que el paro cardiorrespiratorio y la muerte puede ocurrir en cuestión de minutos<sup>26,28,126,185,187,224,225</sup>. Los pilares del tratamiento inicial son los siguientes<sup>200,202,226-229</sup>:

- La eliminación del antígeno desencadenante, si es posible (por ejemplo, detener la infusión del medicamento sospechoso).
- Llamar para pedir ayuda (convocar a un equipo de reanimación en el hospital, llamar al 112 o un servicio equivalente en el entorno de la comunidad).
- La inyección intramuscular de adrenalina.
- La colocación del paciente en posición supina, con las extremidades inferiores elevadas, o, si está disneico o tiene vómitos, la colocación de la paciente en semi-fowler.
- El oxígeno suplementario.

- La reanimación con reposición de volumen i.v (intravenoso).

Durante la valoración inicial se requiere evaluar un gran número de componentes críticos simultáneamente <sup>67,75,181-183</sup>:

- Inicialmente, la atención debe centrarse en la vía aérea, la respiración y la circulación. Así mismo se debe valorar el estado mental del paciente. La piel también debe ser examinada.
- La adrenalina se debe administrar por vía intramuscular (i.m) en la mitad del muslo, en su cara antero-lateral (tabla VIII y IX) <sup>181,189,200,202,227-230</sup>. Si los síntomas son graves, se debe administrar una perfusión intravenosa de adrenalina.
- El paciente debe ser colocado en la posición de decúbito supino con las extremidades inferiores elevadas para maximizar la perfusión de los órganos vitales. Esto también ayudará a evitar el "síndrome de ventrículo vacío", en el que la hipotensión grave conduce a un llenado cardíaco insuficiente y una actividad eléctrica sin pulso. En este síndrome, la muerte puede ocurrir en cuestión de segundos <sup>200</sup>. Las personas con dificultad respiratoria o vómitos que no toleran la posición de decúbito, se les debe colocar en una posición de comodidad.
- Se debe administrar el oxígeno suplementario de 6 a 8 litros por mascarilla, y se debe aumentar al 100 % según las necesidades de cada paciente.

- Dos accesos venosos con catéteres de gran calibre (idealmente calibre 14 a 16 para la mayoría de los adultos) para la rápida administración de líquidos y medicamentos necesarios.
- En los adultos normotensos, debe administrarse solución salina isotónica 0,9 % (SSN) a una velocidad de 125 ml/hora para mantener el acceso venoso. En los niños normotensos, SSN debe ser infundida a según el peso (10 cc/Kg), a fin de mantener el acceso venoso.
- Durante el episodio es necesaria la monitorización continua no invasiva del estado cardiopulmonar, incluyendo la tensión arterial, la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.
- La intubación debe realizarse inmediatamente si se observa estridor o paro respiratorio inminente.
- Se debería estar preparado para una posible intubación en caso de edema importante de los tejidos de la cara o el cuello.
- En pocos casos, puede ser necesaria una cricotiroidotomía de emergencia para asegurar la vía respiratoria.

**Tabla VIII: Reconocimiento y manejo de la anafilaxia en adultos.****EL DIAGNOSTICO SE REALIZA CLINICAMENTE:**

Los signos y síntomas más comunes son los cutáneos (por ejemplo, rápida aparición de urticaria generalizada, angioedema, rubor, prurito). Sin embargo, 10 a 20 % de los pacientes no presentan síntomas cutáneos.

**Signos de alarma: rápida progresión de los síntomas, dificultad respiratoria (por ejemplo, estridor, sibilancias, disnea, aumento del trabajo respiratorio, tos persistente, cianosis), hipotensión, arritmia, dolor de pecho, colapso.**

**MANEJO AGUDO:**

EL primer tratamiento y el más importante en la anafilaxia es la adrenalina. No hay contraindicaciones absolutas para la administración de adrenalina en el contexto de una anafilaxia.

- Vía respiratoria: se debe intubar al paciente si hay evidencia de una obstrucción inminente de la vía aérea causada por el angioedema. El retraso puede llevar a la obstrucción total y puede ser necesaria la cricotirotomía.

**RÁPIDA Y SIMULTÁNEAMENTE ADMINISTRAR:**

**Adrenalina i.m (1 mg/mL):** aplicar adrenalina 0,3 a 0,5 mg i.m, preferiblemente en el tercio medio del muslo en su cara lateral; se puede repetir cada 5 a 15 minutos, según sea necesario. Si los síntomas no responden a las inyecciones de adrenalina, se debe administrar adrenalina i.v en perfusión (ver más adelante).

**Colocar al paciente en posición de decúbito:** si lo tolera, y elevar las extremidades inferiores.

**Oxígeno:** administrar a 6 a 8 litros por minuto a través de máscara facial, o hasta 100 % de oxígeno, según los síntomas del paciente.

**Administración rápida de SSN:** Tratar la hipotensión con la infusión rápida de 1 a 2 litros i.v; se debe repetir según sea necesario, porque puede haber un gran desplazamiento de líquidos hacia el espacio extravascular.

**TAMBIEN SE DEBE CONSIDERAR LA ADMINISTRACION DE:**

**Salbutamol:** Cuando el broncoespasmo persiste a pesar de la administración de adrenalina i.m, administrar de 2,5 a 5 mg en 3 cc de solución salina por vía nebulizada. Se debe repetir si es necesario.

**Antihistamínicos H1:** Considerar la administración de dexclorferinamina 2,5 mg a 5 mg i.v (solamente para el alivio de la urticaria y prurito).

**Antihistamínicos H2:** Considerar la administración de ranitidina 50 mg i.v.

**Glucocorticoides:** Considerar la posibilidad de metilprednisolona 125 mg i.v o hidrocortisona 200 mg i.v.

**Monitorización hemodinámica:** continua, no invasiva. Además, se debe realizar pulsioximetría y vigilar la diuresis en pacientes que reciben gran aportes de líquidos i.v debido hipotensión grave o choque.

**TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS REFRACTARIOS**

**Perfusión de adrenalina\*:** En pacientes con una inadecuada respuesta a la adrenalina i.m y a la solución salina i.v. se debe administrar en perfusión continua de 2-10 µgr/min.

**Vasopresores\*:** Algunos pacientes requieren un segundo vasopresor además de la adrenalina.

**Glucagón:** Los pacientes en tratamiento con β-bloqueantes no pueden responder a la adrenalina y se puede administrar glucagón 1 a 5 mg por vía i.v durante 5 minutos, seguido de una perfusión de 5 a 15 µgr por/min

\*Todos los pacientes que reciben una perfusión de adrenalina u otros vasopresores requieren monitorización continua no invasiva de la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno.

Como se indicó anteriormente, los pasos iniciales en el manejo de la anafilaxia implican una evaluación rápida de las vías respiratorias del paciente<sup>67,75,181-183</sup>.

La intubación puede ser difícil en individuos en los que el edema distorsione los puntos de referencia anatómicos. Los intentos fallidos pueden llevar a la obstrucción total de las vías respiratorias y causar la muerte. Por lo tanto, el manejo de la obstrucción de la vía respiratoria durante un episodio anafiláctico debe ser manejado por el clínico disponible más experimentado en el manejo de la vía aérea difícil (anestesiólogo, otorrinolaringólogo, intensivista).

El acceso intravenoso se debe obtener en caso de que sea necesaria una resucitación con fluidos. El desplazamiento masivo de líquido puede ocurrir rápidamente durante un episodio de anafilaxia debido al aumento de la permeabilidad vascular, con una transferencia de hasta el 35 % del volumen intravascular hacia el espacio extravascular en pocos minutos<sup>202</sup>. Estos pacientes deben ser resucitados con una gran cantidad de líquidos. En todo paciente cuya hipotensión no responde rápida y completamente con la administración de adrenalina i.m se debe asumir que hay una depleción de volumen intravascular que causa una hipotensión persistente a pesar de una vasoconstricción máxima. Estos pacientes deben recibir gran aporte de líquidos<sup>67,75,181-183</sup>. Los principios que se deben seguir son:

La reanimación con líquidos debe iniciarse de inmediato en los pacientes con hipotensión ortostática, hipotensión o respuesta incompleta a la adrenalina intramuscular.

- Los adultos deben recibir de 1 a 2 litros de SSN en una cantidad de 5 a 10 cc/Kg en los primeros minutos de tratamiento. Pueden ser necesarios grandes volúmenes de líquidos (por ejemplo, de hasta 7 litros).
- Los niños deben recibir SSN en bolos de 20 ml/Kg, cada 5 a 10 minutos, y repetir las veces que sea necesario. También pueden necesitarse grandes volúmenes de fluido (hasta 100 ml/Kg).

Para el manejo inicial de la anafilaxia se prefiere SSN para los primeros litros, ya que la solución de lactato Ringer puede contribuir potencialmente a la acidosis metabólica, y la dextrosa es rápidamente extravasada de la circulación a los tejidos intersticiales.

Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o renal deben ser monitorizados cuidadosamente y de forma continua durante la respuesta clínica y la sobrecarga de volumen. En los pacientes que requieren volúmenes más grandes, los coloides (albúmina) y cristaloides (SSN) parecen igualmente eficaces.

**Tabla IX: Reconocimiento y manejo de la anafilaxia en niños\*.**

**EL DIAGNÓSTICO SE REALIZA CLÍNICAMENTE:**

Los signos y síntomas más comunes son los cutáneos (por ejemplo, rápida aparición de urticaria generalizada, angioedema, rubor, prurito). Sin embargo, 10 a 20 % de los pacientes no presentan síntomas cutáneos.

**Signos de alarma: rápida progresión de los síntomas, dificultad respiratoria (por ejemplo, estridor, sibilancias, disnea, aumento del trabajo respiratorio, retracciones, tos persistente y cianosis), signos de mala perfusión, hipotensión, arritmia, colapso.**

**MANEJO AGUDO:**

EL primer tratamiento y el más importante en la anafilaxia es la adrenalina. No hay contraindicaciones absolutas para la administración de adrenalina en el contexto de una anafilaxia.

- Vía respiratoria: se debe intubar al paciente si hay evidencia de una obstrucción inminente de la vía aérea causada por el angioedema. El retraso puede llevar a la obstrucción total, algunas veces la cricotirotomía pueden ser necesaria.

**Adrenalina i.m (1 mg/mL):** Administrar adrenalina 0,01 mg/Kg i.m (máxima por dosis: 0,5 mg), preferiblemente en el tercio medio del muslo en su cara lateral; se puede repetir cada 5 a 15 minutos, según sea necesario. Si aparecen signos de mala perfusión o los síntomas no responden a las inyecciones de adrenalina, se debe administrar adrenalina i.v para perfusión (ver más adelante).

**Colocar al paciente en posición de decúbito:** si lo tolera, y elevar las extremidades inferiores.

**Oxígeno:** administrar 6 a 8 litros por minuto a través de máscara facial, o hasta 100 % de oxígeno, según los síntomas del paciente.

**Administración rápida de SSN:** Si existe una mala perfusión, se debe administrar rápidamente una infusión de 20 ml/kg, valorar y repetir si es necesario bolos de líquido (20 ml/Kg); puede ocurrir un desplazamiento de líquidos, con una gran pérdida del volumen intravascular, por lo que se debe vigilar la diuresis.

**Salbutamol** Cuando el broncoespasmo persiste a pesar de la administración de adrenalina i.m, administrar 0,15 mg/Kg (dosis mínima 2,5 mg) en 3 cc de solución salina por vía nebulizada; se debe repetir según sea necesario.

**Antihistamínicos H1:** Considerar la administración de dexclorferinamina 0,15-0,30 mg/Kg/día (cada 6 – 8 horas) i.v.

**Antihistamínico H2:** Considerar la administración de ranitidina 1 mg/Kg (máximo 50 mg) i.v.

**Glucocorticoides:** Considerar la posibilidad de metilprednisolona 1 mg/Kg (máximo 100 mg) i.v o hidrocortisona 10 mg/Kg (máximo 100 mg) i.v.

**Monitorización hemodinámica:** Debe ser continua, no invasiva; además, se debe realizar pulsioximetría y vigilar la diuresis en pacientes que reciben gran aportes de líquidos i.v debido hipotensión grave o choque.

**TRATAMIENTO DE LOS SINTOMAS REFRACTARIOS**

**Perfusión de adrenalina<sup>△</sup>:** En pacientes con una inadecuada respuesta a la adrenalina i.m y a la solución salina i.v. se debe administrar en perfusión continua de adrenalina 0,1-1 µgr/Kg/min.

**Vasopresores<sup>△</sup>:** Los pacientes pueden requerir grandes cantidades de cristaloides i.v para mantener la tensión arterial, y si la respuesta a la adrenalina y la solución salina es inadecuada, se debe administrar dopamina de 5 a 20 µgr/Kg/min en perfusión continua.

\*Niño se define como un paciente prepuberal menor de 40 Kg. <sup>△</sup> Todos los pacientes que reciben una perfusión de adrenalina u otros vasopresores requieren monitorización continua no invasiva de la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Aún no se han llevado a cabo estudios aleatorizados, controlados con placebo del tratamiento farmacológico durante un episodio anafiláctico en seres humanos. La adrenalina es el medicamento más estudiado en la anafilaxia. La evidencia de su uso proviene de estudios observacionales <sup>108,202,231,232</sup>; estudios farmacológicos controlados, aleatorizados <sup>230,233</sup>; estudios de anafilaxia en modelos animales <sup>230,233-235</sup> y estudios epidemiológicos <sup>88,230,233,234,236-243</sup> incluyendo estudios de mortalidad <sup>185-187</sup>. La evidencia para el uso de antihistamínicos H1 en la anafilaxia es una extrapolación de su uso en la urticaria, al igual que la evidencia para el uso de los agonistas  $\beta$ 2 adrenérgicos y de los glucocorticoides en la anafilaxia es extrapolada a partir de su uso en el asma aguda <sup>88,108,202,230-232,235-249</sup>.

En el futuro, es posible que se lleven a cabo ensayos aleatorios y controlados en la anafilaxia con corticoides y antihistamínicos H1 y H2. Sin embargo, no se llevarán nunca a cabo ensayos controlados con placebo con adrenalina, debido a consideraciones éticas: la anafilaxia puede causar la muerte en cuestión de minutos <sup>28,126,185-187,224</sup> y la inyección tardía de adrenalina se asocia con la muerte <sup>230,234,236,244,246,250</sup>.

## **ADRENALINA**

Es el medicamento de elección para el tratamiento de la anafilaxia. Las acciones farmacológicas de este agente frente a los cambios fisiopatológicos que se producen en la anafilaxia son mejores que las de cualquier otro medicamento. Además, es el único medicamento que previene o revierte la obstrucción al flujo de aire en las vías respiratorias, tanto inferiores como superiores, y previene o revierte el colapso cardiovascular.

Mecanismos de Acción y Efectos Adversos <sup>227,230,233,234,236,246,250</sup>:

- **Efectos  $\alpha$  1 adrenérgicos:** aumenta la vasoconstricción y la resistencia vascular periférica, y disminuye el edema en la mucosa (por ejemplo, en la vía respiratoria superior).
- **Efectos  $\beta$  1 adrenérgicos:** aumenta de la fuerza y la velocidad de la contracción cardíaca.
- **Efectos  $\beta$  2 adrenérgicos:** produce broncodilatación y disminuye la liberación de mediadores de la inflamación desde los mastocitos y basófilos.

En pacientes de todas las edades, la adrenalina administrada a dosis terapéuticas por cualquier vía causa con frecuencia efectos farmacológicos transitorios leves, tales como ansiedad, agitación, cefalea, mareos, palpitaciones, palidez y temblor <sup>227,233,234,246</sup>. Estos

signos y síntomas son similares a los que ocurren durante la respuesta fisiológica y que se deben a la adrenalina endógena que se produce normalmente en situaciones atemorizantes o repentinas que amenazan la vida. Además, estos síntomas indican que el medicamento ha sido administrado.

En raras ocasiones, y especialmente después de una sobredosis, la adrenalina puede conducir a arritmias ventriculares, angina de pecho, infarto de miocardio, edema pulmonar, aumento brusco de la tensión arterial y hemorragia intracraneal. Los efectos adversos graves ocurren más comúnmente después de una inyección intravenosa en bolo o una infusión intravenosa demasiado rápida en pacientes sin supervisión continua de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca. También se producen después de la inyección intravenosa de una dosis errónea <sup>230,234,238</sup>. También existe una persistente confusión entre los médicos respecto a la dosis óptima de adrenalina y su vía de administración en el tratamiento inicial de la anafilaxia <sup>238</sup>.

La inyección intramuscular se recomienda de preferencia sobre la inyección subcutánea porque proporciona un rápido aumento en las concentraciones de adrenalina en plasma y en tejidos <sup>228,229</sup>. La adrenalina está disponible comercialmente en varias diluciones. La dilución de adrenalina para inyección intramuscular contiene 1 mg por ml y también pueden venir etiquetada como 1:1000.

Para los adultos, la dosis recomendada de adrenalina (1 mg por ml) es de 0,3 a 0,5 mg por dosis individual y se inyecta por vía intramuscular en la mitad del muslo en la cara lateral (músculo vasto externo). Este tratamiento puede repetirse a intervalos de 5 a 15 minutos.

Esta recomendación se basa en la experiencia clínica y la opinión de consenso<sup>6,75,181,182,233</sup>.

Típicamente, sólo son necesarias una o dos dosis adicionales.

Para los bebés y los niños, la dosis recomendada de adrenalina (1 mg por ml) es de 0,01 mg por kg (hasta 0,5 mg por dosis), inyectada por vía intramuscular en el muslo medio en la cara lateral (músculo vasto externo). La dosis debe ser elaborada usando una jeringa de 1 ml. Este tratamiento puede repetirse a intervalos de 5 a 15 minutos<sup>227,230,251</sup>.

La adrenalina también se puede administrar en la mitad del muslo en su cara lateral usando un auto inyector. Estos están disponibles sólo en 0,15 mg y 0,3 mg. Los niños que pesen menos de 25 kg deben recibir la dosis de 0,15 mg<sup>227</sup>.

La aguja utilizada en niños y adultos debe ser lo suficientemente larga para penetrar en el tejido adiposo subcutáneo situado sobre el músculo vasto externo. Sin embargo, la inyección intramuscular en el muslo puede ser imposible en algunos pacientes, especialmente los que tienen sobrepeso o son obesos<sup>252,253</sup>. Aunque el mejor enfoque en esta situación no se ha estudiado, se sugiere la inyección en el músculo tan profunda como se pueda.

Si los pacientes no responden a la inyección de adrenalina intramuscular y a la reposición de líquidos, puede que sus tejidos no estén siendo bien perfundidos, como ocurre más comúnmente en individuos que presentan hipotensión profunda o signos y síntomas de choque inminente (mareos, incontinencia urinaria y/o fecal). Estos pacientes deben recibir adrenalina por infusión intravenosa lenta. La dosis debe ser titulada de acuerdo a la respuesta y a la monitorización hemodinámica continua. La infusión continua y lenta es

preferible a una dosis en bolo intravenoso ya que esta última se asocia con errores de dosificación y mayores efectos adversos<sup>182,230,254</sup>.

No hay contraindicaciones absolutas para el uso de adrenalina en la anafilaxia<sup>6,67,75,181-183,230,233,234,236,246,250</sup>. Hay subgrupos de pacientes que teóricamente podrían estar en mayor riesgo de presentar de efectos adversos durante el tratamiento con adrenalina.

- Pacientes con enfermedades cardiovasculares: la resistencia a administrar adrenalina debido al temor de efectos adversos cardíacos, debe ser contrarrestada por la conciencia de que el corazón es un órgano diana en la anafilaxia. En el corazón humano sano, los mastocitos están presentes en todo el miocardio y en la íntima de las arterias coronarias. En pacientes con enfermedad de la arteria coronaria, los mastocitos se encuentran en las lesiones ateroscleróticas y pueden contribuir a la aterogénesis. La anafilaxia puede desenmascarar una enfermedad subclínica en la arteria coronaria, y pueden ocurrir un infarto de miocardio y/o arritmias, incluso si no se administra la adrenalina<sup>255,256</sup>. Por otra parte, la anafilaxia puede causar vasoespasmo, arritmias e infarto de miocardio en los pacientes, incluidos los niños, con corazones sanos, como se ha confirmado con electrocardiogramas normales, la ecocardiografía, y otros estudios después de la resolución de la anafilaxia<sup>257</sup>.
- Los pacientes que reciben inhibidores de la monoamino oxidasa (bloquean el metabolismo de la adrenalina) o antidepresivos tricíclicos (que prolongan la duración de la acción de la adrenalina).

- Los pacientes con ciertas enfermedades pre-existentes, como una cirugía intracraneal reciente, un aneurisma de aorta, el hipertiroidismo o la hipertensión no controlada, u otras condiciones, por los efectos adversos relacionados con la adrenalina.
- Los pacientes que reciben medicamentos estimulantes (por ejemplo, anfetaminas o metilfenidato) o abusan de la cocaína, por un mayor riesgo de los efectos adversos de la adrenalina.

Para reiterar, no hay contraindicaciones absolutas para el uso de la adrenalina en el tratamiento de la anafilaxia. El riesgo de muerte o discapacidad grave por encefalopatía hipóxica-isquémica debido a un episodio anafiláctico inadecuadamente tratado debe de ser la mayor preocupación <sup>67,75,181-183,230,233,234,236,246,250</sup>.

## **GLUCAGÓN**

Los pacientes que reciben beta-bloqueantes pueden ser resistentes al tratamiento con adrenalina y pueden desarrollar hipotensión refractaria y bradicardia. En esta situación, debe administrarse glucagón, ya que tiene efectos inotrópicos y cronotrópicos que no están mediados a través de los receptores beta <sup>258</sup>. Se recomienda una dosis de 1 a 5 mg en adultos (en niños de 20 a 30  $\mu$ gr/Kg hasta un máximo de 1 mg) administrados por vía intravenosa durante 5 minutos. Esta dosis se puede repetir o seguir con una infusión de 5 a 15  $\mu$ gr/min. La administración rápida de glucagón puede inducir el vómito, por lo tanto,

la protección de la vía respiratoria, por ejemplo, mediante la colocación en posición de decúbito lateral, es importante en pacientes somnolientos.

Otros tratamientos complementarios para el manejo de la anafilaxia incluyen antihistamínicos, broncodilatadores, glucocorticoides y otros vasopresores.

### **ANTIISTAMÍNICOS H1**

La adrenalina es la primera línea de tratamiento de la anafilaxia y no hay sustituto equivalente conocido. En una revisión sistemática de la literatura no se pudo recuperar ningún ensayo controlado y aleatorizado que cumpliera con las normas vigentes para apoyar el uso de antihistamínicos H1 en la anafilaxia <sup>244</sup>. A pesar de esto, los antihistamínicos H1 son los medicamentos más comúnmente administrados en el tratamiento de la anafilaxia. Esto sugiere una dependencia excesiva de estos agentes, que deben ser considerados adyuvantes de la adrenalina con el fin de aliviar el prurito y la urticaria <sup>242,259-261</sup>.

Los antihistamínicos H1 alivian el prurito y la urticaria. Estos medicamentos no alivian la obstrucción de las vías respiratorias superiores o inferiores, la hipotensión o el choque, y a dosis estándar no inhiben la liberación de mediadores de los mastocitos y basófilos. Es probable que la mejoría de los síntomas no cutáneos que se atribuye algunas veces al tratamiento antihistamínico se deba a la producción endógena de adrenalina y otros mediadores de compensación, como otras catecolaminas, la angiotensina II y endotelina I

<sup>111</sup>. Además, el inicio de la acción de los antihistamínicos, incluyendo la difenhidramina administrada por inyección, es demasiado lento para proporcionar algún beneficio inmediato <sup>262</sup>.

Para el tratamiento parenteral, sólo se dispone agentes de primera generación:

Para los adultos: considerar dexclorferinamina 5 mg por vía intravenosa; puede repetirse hasta una dosis máxima diaria de 20 mg en 24 horas.

Para los niños: considerar dexclorferinamina 0,15-0,30 mg/kg/día por vía intravenosa, cada 6-8 horas.

## ***ANTIISTAMÍNICOS H2***

Se dispone de muy poca evidencia que apoye el uso de antihistamínicos H2 en combinación con antihistamínicos H1 en el tratamiento de urgencia de la anafilaxia. La mayoría de las guías no incluyen estos medicamentos. Si se utilizan, la dosis de ranitidina es de 50 mg en adultos y 1 mg por kilogramo en niños que puede ser diluido en dextrosa al 5 % en un volumen total de 20 ml y se inyecta por vía intravenosa durante cinco minutos.

## **BRONCODILATADORES**

Para el tratamiento del broncoespasmo que no responde a la adrenalina, los broncodilatadores inhalados, tales como el salbutamol, deben ser administrados por nebulizador. Se consideran tratamientos complementarios a la adrenalina porque, a diferencia de ésta, no previenen o alivian el edema de la mucosa en las vías respiratorias superiores o el choque<sup>67,75,181-183</sup>.

## **GLUCOCORTICOIDES**

Se precisan varias horas para el inicio de acción de los glucocorticoides, por lo tanto, estos medicamentos no alivian los signos y síntomas iniciales de la anafilaxia. El fundamento para administrarlos es evitar las reacciones bifásicas o prolongadas que se producen hasta en un 23 % de los adultos y hasta en un 11 % de los niños con anafilaxia. En una revisión sistemática de la literatura, no se pudo recuperar ningún ensayo controlado y aleatorizado que confirmará la efectividad de los glucocorticoides<sup>245,263</sup>.

Se considera suficiente una dosis de metilprednisolona de 1 a 2 mg por kilogramo. Si se inicia el tratamiento con glucocorticoides, se puede detener después de tres días sin realizar pauta descendente, ya que todas las reacciones bifásicas notificadas hasta la fecha se han producido dentro de las primeras 72 horas<sup>263</sup>.

## **ANAFILAXIA REFRACTARIA**

La admisión a una unidad de cuidados intensivos, ante una anafilaxia refractaria, debe realizarse sin demora. No se han publicado estudios prospectivos sobre el tratamiento óptimo de la anafilaxia refractaria. Una teoría sobre su patogénesis propone que las manifestaciones clínicas pueden ser refractarias a la administración de más catecolaminas, posiblemente debido a la saturación o la desensibilización de los receptores adrenérgicos

264

No hay consenso sobre el período de observación óptimo para un paciente que ha sido tratado con éxito de la anafilaxia en un centro de salud. Se ha sugerido lo siguiente:

- Los pacientes con anafilaxia moderada que no responden rápidamente a la administración de adrenalina, y todos los pacientes con anafilaxia grave, deben ser ingresados en una unidad de observación o en un hospital.
- Para los pacientes con una anafilaxia que se resuelve rápida y completamente con el tratamiento se aconseja un período de observación de 8 a 10 horas, si es posible. También se sugiere que si los pacientes son enviados a casa después de sólo unas pocas horas, deben ser entrenados para usar un autoinyector de adrenalina y, de hecho, se les debe suministrar uno, en lugar de simplemente entregar una receta. Como se ha señalado anteriormente, hasta el 23 % de los adultos puede experimentar una reacción bifásica<sup>232,263</sup>. En una encuesta, el 28 %

de los pacientes que no se administraron adrenalina en un episodio anafiláctico informaron que nunca habían recibido una prescripción para un autoinyector<sup>243</sup>.

## **ANAFILAXIA IDIOPÁTICA**

Aunque el tratamiento debe ser individualizado, dispone de algunas pautas que pueden aplicarse. Todos los pacientes deben ser educados sobre su enfermedad y saber cómo manejar un ataque agudo<sup>180,223</sup>:

- A los primeros síntomas de la anafilaxia los pacientes adultos se deben inyectar 0,3 ml de adrenalina (1/1000) por vía i.m.
- Administración de prednisona oral a dosis de 50-60 mg y cetirizina, 10 mg o hidroxicina a 25-50 mg.
- En los casos en que el paciente presente pródromos, por ejemplo, hormigueo de labios que precede al angioedema de labios y la faringe, el paciente puede ingerir un antihistamínico de inmediato y estar preparado para auto-administrarse la adrenalina i.m.
- Todos los pacientes que hayan requerido el uso de adrenalina deben acudir de inmediato al servicio de urgencias más cercano para su evaluación posterior.

## ***ANAFILAXIA BIFÁSICA***

Ningún estudio ha evaluado de forma sistemática el tratamiento para la reacción anafiláctica bifásica. En todos los casos, lo mejor que se puede extraer de la literatura es que la terapia para la reacción de fase tardía ha sido similar a la de la fase inicial y se ha establecido según las manifestaciones y la gravedad de la segunda reacción. La adrenalina, los antihistamínicos y los corticoides han sido el pilar de la terapia para las reacciones de fase tardía, como lo han sido para los acontecimientos iniciales. Dado que la tasa de mortalidad ha sido pequeña, la terapia estándar aparentemente ha sido eficaz. Por lo tanto, a partir de estas observaciones, parecería que la terapia estándar para la anafilaxia como se aplica en la fase inicial también serviría como tratamiento para la reacción bifásica<sup>204</sup>.

## *HIPÓTESIS DE TRABAJO*



## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

La anafilaxia se puede considerar la urgencia alergológica más importante, si bien supone un mínimo porcentaje en las urgencias hospitalarias; su manejo, en muchas ocasiones, no es el adecuado. Los agentes etiológicos más frecuentes son los alimentos, fármacos y venenos de himenópteros, con diferencias notables dependiendo de la población estudiada. En el presente estudio nos propusimos evaluar los episodios de anafilaxia que acudieron al servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel a lo largo de un año. Nuestra hipótesis de trabajo fue que la incidencia y características de los episodios de anafilaxia son similares a las descritas en otros estudios y que, a pesar de la potencial gravedad de la anafilaxia y de las diferentes guías de manejo publicadas, en un porcentaje importante de casos los pacientes no son tratados de manera adecuada ni derivados a la consulta de Alergología para el diagnóstico etiológico.



## ***OBJETIVOS***



## OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo fueron los siguientes:

- 1) Evaluar la incidencia de anafilaxia en el Servicio de Urgencias a lo largo de un año en un hospital de tercer nivel, el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
- 2) Evaluar las características clínicas y la gravedad de las reacciones anafilácticas en el Servicio de Urgencias.
- 3) Estudiar las posibles diferencias entre la anafilaxia del adulto y la del niño
- 4) Evaluar los agentes etiológicos inductores o desencadenantes de anafilaxia.
- 5) Evaluar el tratamiento empleado en el Servicio de Urgencias.
- 6) Evaluar la actitud al alta (en particular la recomendación de adrenalina autoinyectable).



# *MATERIAL Y MÉTODOS*



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Este trabajo se diseñó como un estudio prospectivo, observacional y transversal. Se ha desarrollado en los Servicios de Urgencias y de Inmunoalergia del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUS).

Los datos clínicos-biológicos de los pacientes se recogieron mediante un protocolo estructurado (apéndice). Estos datos se obtuvieron a partir de la historia clínica de los pacientes en los Servicios de Urgencias y de la realizada posteriormente en el Servicio de Inmunoalergia del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Las pruebas complementarias necesarias para el diagnóstico etiológico fueron realizadas en el Servicio de Inmunoalergia.

### **POBLACIÓN ESTUDIADA**

#### ***PACIENTES***

Se incluyeron de manera prospectiva todos los pacientes que consultaron en los Servicios de Urgencias del Complejo Asistencial de Universitario de Salamanca (Urgencias pediátricas y de adultos del Hospital Clínico Universitario y Urgencias Hospital del Virgen

de la Vega), durante el periodo comprendido entre el 1 de septiembre de 2011 y el 31 de agosto de 2012. Se recogieron todos los informes de urgencias que cumplieran con los diagnósticos de sospecha, según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 9), de una reacción alérgica: Urticaria, choque anafiláctico, edema angioneurótico, otros efectos adversos y los no especificados de fármacos sustancia medicamentosa y sustancia biológica, dermatitis alérgica, picadura de insecto, dermatitis por alimentos, fármacos y drogas y edema de laringe (Ver tabla X). Se revisaron todas las historias clínicas y se seleccionaron aquéllos pacientes con un diagnóstico compatible con anafilaxia según la clasificación del Instituto Nacional de Alergias y enfermedades infecciosas (NIAID)/La Red de Alergia Alimentaria y Anafilaxia (FAAN) (Ver tabla VI) <sup>6,7</sup>.

**Tabla X:** Códigos de los posibles diagnósticos de sospecha de anafilaxia según CIE-9.

DIAGNOSTICOS CIE – 9	
Urticaria	708.8, 708.9
Choque anafiláctico	995.0
Edema angioneurótico	995.1
Otros efectos adversos y los no especificados de fármaco, sustancia medicamentosa y sustancia biológica	995.2
Dermatitis alérgica	999.0
Picadura de insecto	989.5
Dermatitis por alimentos, fármacos y drogas	693.0, 693.1
Edema de laringe	478.6

Posteriormente, todos los pacientes fueron citados para su estudio alergológico en el Servicio de Inmunoalergia del Hospital Universitario de Salamanca.

En todos los pacientes se obtuvo el consentimiento informado por escrito previo a la realización de los estudios diagnósticos.

### ***VARIABLES DEL ESTUDIO***

En el presente estudio se han analizado 61 variables para cada uno de los 89 pacientes seleccionados que habían sufrido un episodio de anafilaxia. Los datos se recogieron de las historias clínicas de urgencias y en el momento de la consulta en el Servicio de Inmunoalergia.

#### ***1. DATOS BÁSICOS***

Se recogieron datos de identificación como el nombre, los apellidos, el número de historia clínica. Se registró la edad, el sexo, así como el lugar de residencia y la fecha de consulta. En la base de análisis, los datos personales identificativos se disociaron de los resultados.

## **2. ANTECEDENTES PERSONALES**

Se investigó si existían antecedentes de enfermedades alérgicas como rinoconjuntivitis (RCN), asma, dermatitis atópica o hipersensibilidad a algún tipo de alimento, látex, o bien de hipersensibilidad a medicamentos, venenos de insectos o *Anisakis Simplex*. También se indagó sobre el tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes e IECA en el momento del episodio anafiláctico.

## **3. ANTECEDENTES FAMILIARES**

En relación con los antecedentes familiares se recogió si existían, en los familiares de primer grado, antecedentes de enfermedades atópicas como asma, rinoconjuntivitis, dermatitis atópica, alergia alimentaria o hipersensibilidad a fármacos.

## **4. ANTECEDENTES PREVIOS DE ANAFILAXIA**

Se investigó si existían antecedentes previos de anafilaxia, el número de episodios y si habían acudido previamente al Servicio de Urgencias.

## **5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Se recogieron los síntomas que habían presentado los pacientes: cutáneos (urticaria, angioedema, eritema, prurito, exantema maculo-papular), digestivos (náuseas, vómitos, dolor cólico abdominal, diarrea), respiratorios (sensación de ahogo, tos, estornudos, prurito nasal, rinorrea) y otros síntomas como: mareo, dolor precordial, disfonía,

diaforesis, o síncope durante el episodio anafiláctico. También se registraron los datos o signos de la exploración en urgencias: hipotensión, sibilancias, estridor, cianosis, hipoxia, taquicardia. Además se recopiló el tiempo de duración de esta sintomatología.

#### **6. PERIODO DE LATENCIA DE LA REACCIÓN**

El período de tiempo en minutos que pasó entre la exposición al alérgeno y el tiempo que tardó cada paciente en experimentar los síntomas.

#### **7. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

Se recogió el tratamiento recibido por cada paciente durante su estancia hospitalaria (adrenalina, corticoides, antihistamínicos H1 y H2, nebulizaciones, sueroterapia, oxígeno) y la vía de administración de cada medicamento. Además, se registró el tratamiento indicado al alta en el Servicio de Urgencias.

#### **8. TRIPTASA**

Se investigó a qué pacientes se les había realizado una extracción de sangre para la determinación de triptasa sérica durante el episodio anafiláctico. Además, a todos los pacientes que fueron evaluados con posterioridad en el Servicio de Inmunoalergia se les tomó una muestra para determinación de triptasa basal al iniciárseles el estudio alergológico.

A todos los pacientes con niveles triptasa basal mayores de 11,4 µg/L, confirmados en una segunda determinación posterior, se les remitió al Servicio de Hematología para su estudio y descartar mastocitosis sistémica.

#### **9. TIEMPO DE ESTANCIA EN URGENCIAS**

Se registró el tiempo total en minutos que permanecieron los pacientes en los Servicios de Urgencias del CAUS.

#### **10. ANAFILAXIA BIFÁSICA**

Se recogieron los pacientes que presentaron una reactivación de la sintomatología en las 24 horas siguientes sin una nueva exposición al antígeno.

#### **11. DERIVACIÓN AL SERVICIO DE INMUNOALERGIA**

Se registró también que número de pacientes fueron enviados al Servicio de Alergología desde los Servicios de Urgencias para confirmar el posible agente etiológico desencadenante del episodio anafiláctico.

#### **12. TIEMPO HASTA EL ESTUDIO**

Se incluyó el tiempo transcurrido en meses desde que tuvo lugar el episodio anafiláctico hasta que se inició el estudio alergológico.

### **13. PACIENTES CON ANAFILAXIA SIN ESTUDIO ALERGOLÓGICO**

Se clasificó a los pacientes que no asistieron a la valoración Alergológica en el CAUS en:

- Pacientes citados pero que no acudieron a la consulta.
- Pacientes que vivían fuera de Salamanca.
- Pacientes que fueron estudiados por un alergólogo privado.

## **DATOS CLÍNICOS**

El diagnóstico de anafilaxia se realizó, como se comentaba en el apartado de la población estudiada, según los criterios propuestos por Sampson y cols<sup>7,70</sup> (ver tabla VI).

### **GRAVEDAD DE LA ANAFILAXIA**

La anafilaxia se clasificó en cinco grados de acuerdo a la gravedad (Tabla XI) siguiendo la clasificación de Ring y Behrendt<sup>265,266</sup>.

**Tabla XI:** Grados de la anafilaxia.

Grados	Afectación	Descripción
Leve	Piel y tejido celular subcutáneo	Eritema generalizado, urticaria, edema periorbitario
Moderado	Respiratorio, cardiovascular y gastrointestinal	Disnea, estridor, sibilancias, náuseas, vómito, mareo, diaforesis, opresión torácica o faríngea, dolor abdominal
Grave	Hipoxia, hipotensión, compromiso neurológico	Cianosis o Saturación O <sub>2</sub> ≤92 %, hipotensión, confusión, colapso, disminución del nivel de conciencia, incontinencia o arritmia
Muy grave	Hipoxia, hipotensión, compromiso neurológico	Fallo circulatorio, parada cardíaca y/o respiratoria
Mortal	Muerte	Muerte

### **DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE ANAFILAXIA**

En la consulta de Inmunoalergia se realizó una anamnesis detallada con el fin de obtener los máximos detalles acerca de la exposición a un posible alérgeno, la sintomatología presentada y la cronología de la reacción.

Posteriormente se realizaron todas las exploraciones complementarias posibles para tratar de identificar el desencadenante o desencadenantes específicos de la anafilaxia en

cada paciente, ya que esto aumenta en gran medida sus posibilidades de evitar el alérgeno y prevenir otro episodio. (Figura 5).

Se intentó confirmar el desencadenante incluso cuando la historia clínica ya implicara fuertemente un alérgeno específico, en una aparente exposición aislada, tal como una picadura de insecto<sup>56,58,67</sup>.

En pacientes con anafilaxia mediada por IgE, la sensibilización a alérgenos puede ser confirmada mediante pruebas cutáneas con alérgenos y/o determinación de los niveles de IgE específica en suero. Sin embargo, la sensibilización no prueba que el paciente sea clínicamente reactivo al alérgeno o que éste fuera realmente el detonante del episodio anafiláctico a estudiar.

El método tradicional para la demostración de sensibilización son las pruebas cutáneas con extractos estandarizados. Los extractos estandarizados están comercialmente disponibles para venenos de insectos y algunos reactivos de las penicilinas, pero no para la mayoría de los alimentos, medicamentos, o saliva de insectos<sup>39,56,58,67</sup>. En los pacientes con una historia de anafilaxia inducida por alimentos, el alimento sospechoso en sí mismo puede ser utilizado para las pruebas de punción cutánea. A pesar de las múltiples pruebas *in vitro* que se han desarrollado, las pruebas cutáneas, especialmente las intraepidérmicas (*prick*), ofrecen una mayor rentabilidad diagnóstica y, como norma general, las pruebas intraepidérmicas suelen tener mayor sensibilidad que las pruebas de laboratorio<sup>267</sup>.



**Figura 5:** Diagnóstico etiológico de la anafilaxia.

En los pacientes con historia de una reacción clínica a un alimento específico, una prueba cutánea positiva y/o la combinación con unos niveles elevados IgE específica frente a ese alimento son suficientes y no se requiere una prueba de provocación para el diagnóstico definitivo. En tales pacientes, las provocaciones suelen ser positivas y se puede desencadenar la anafilaxia<sup>50,51</sup>.

Si la historia clínica sugiere un episodio anafiláctico causado por medicamentos, agentes biológicos o vacunas para prevenir enfermedades infecciosas, las pruebas cutáneas deben realizarse con el agente implicado y en algunos casos con los excipientes que pueda contener<sup>60,61,71,72,268,269</sup>.

## ***PRUEBAS CUTÁNEAS***

***LAS PRUEBAS INTRAEPIDÉRMICAS:*** se realizaron de acuerdo con las recomendaciones de la EAACI (212, 213) con una batería de aeroalérgenos y trofoalérgenos adaptada a la exposición local (ALK-Abelló, Madrid; Bial-Aristegui, Bilbao; CBF-Leti, Barcelona) (Tabla XII); así como los correspondientes controles negativo (suero fisiológico) y positivo (dihidrocloruro de histamina, 10 mg/ml; ALK-Abelló, Madrid; CBF-Leti, Barcelona). La prueba consiste en realizar una punción en la epidermis utilizando una lanceta de tipo Morrow-Brown (Stallergenes Ibérica, SA) que tiene una punta estandarizada de un milímetro, atravesando, de modo perpendicular, una gota del extracto alérgico que se quiere estudiar, además de una gota de las soluciones de control positivo y negativo.

Se consideró un resultado positivo si se producía una pápula igual o superior a tres milímetros de diámetro, una vez descontado el diámetro del control negativo si se había producido pápula en el mismo. También se realizaron pruebas intraepidérmicas con otros trofoalérgenos, en caso de sospecha según la historia clínica de cada paciente. El diagnóstico de atopia se estableció ante la presencia de una prueba positiva frente al

menos un alérgeno tras la realización de las pruebas cutáneas. Se consideró que el paciente presentaba alergia frente a un determinado alérgeno si existía una prueba positiva y unas manifestaciones clínicas concordantes.

**LAS PRUEBAS INTRADÉRMICAS:** Consisten en la introducción del antígeno por medio de inyección en la dermis. Se aplican en la piel de la superficie volar del antebrazo o, en su defecto, en la zona alta de la espalda, manteniendo una separación entre ellas de al menos 3-5 cm. Se inyecta suavemente el extracto hasta conseguir una pápula de unos 3 mm de diámetro (0,01 a 0,05 mL). Se valoró la reacción inmediata que apareció aproximadamente a los 15 - 20 minutos. Una prueba intradérmica se consideró positiva cuando el tamaño de la papula inicial incrementó el diámetro en o más de 3 mm a los 15 – 20 minutos, y estaba asociado con eritema <sup>270-272</sup>.

La media del diámetro se obtuvo mediante la medición de los diámetros ancho y largo. Ambos diámetros se sumaron y dividieron entre dos. Se realizaron cuando las pruebas intraepidérmicas fueron negativas en pacientes con sospecha de alergia a medicamentos y venenos de himenópteros <sup>273-276</sup>. En el caso de los antibióticos betalactámicos se utilizaron los reactivos comerciales, PPL y MDM (Diater, Madrid, España), así como otros preparados solubles a las concentraciones recomendadas en la bibliografía <sup>270,277</sup>. (Tabla XIII).

**Tabla XII: Batería de aeroalérgenos y trofoalérgenos.**

<b>AEROALÉRGENOS</b>	<i>Dermatophagoides pteronissynuss</i> y <i>D. farinae</i> , <i>Lepidoglyphus destructor</i> ,
<b>ÁCAROS</b>	<i>Tirophagus putrescentiae</i> , <i>Euroglyphus maynei</i> , <i>Acarus siro</i> , <i>Glycyphagus domesticus</i> .
<b>PÓLENES</b>	<i>Cynodon</i> , <i>Phleum</i> , <i>Parietaria judaica</i> , <i>Chenopodium album</i> , <i>Artemisia vulgaris</i> <i>Plantago lanceolata</i> , <i>Olea europea</i> , <i>Cupressus arizonica</i> , <i>Platanus acerifolia</i> .
<b>HONGOS</b>	<i>Alternaria alternata</i> , <i>Cladosporium herbarum</i> , <i>Penicillium notatum</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> .
<b>EPITELIOS</b>	Perro, gato, hámster, caballo y mezcla de plumas.
<b>OTROS</b>	Mezcla de cucaracha, látex, LTP, <i>anisakis simplex</i> .
<b>TROFOALÉRGENOS</b>	Leche entera, huevo entero, mostaza.
<b>CEREALES</b>	Arroz, cebada, maíz, trigo.
<b>FRUTAS</b>	Kiwi, melocotón (piel y pulpa), melón, piña, plátano.
<b>FRUTOS SECOS</b>	Almendra, anacardo, avellana, cacahuete, castaña, nuez, piñón, pistacho, semilla de girasol.
<b>LEGUMINOSAS</b>	Garbanzo, judía verde, lenteja, soja.
<b>PESCADOS Y MARISCOS</b>	Pescado azul, pescado blanco, mezcla de crustáceos, almeja, calamar.

En el caso de otros medicamentos se utilizaron con las concentraciones no irritantes publicadas y en los casos que no se conocía se realizaron diluciones seriadas a partir de una concentración 1/10.000 1- 1/1.000, realizando pruebas en controles.

En el caso de picaduras por himenópteros se realizaron pruebas cutáneas con extractos purificados de venenos de abeja, de *Vespula* y de *Polistes* (ALK-Abelló). Las pruebas se comenzaron con la realización de una prueba intraepidérmica y si esta era negativa se continuaba con las pruebas intradérmicas, según protocolos recomendados en la bibliografía <sup>58</sup>, pero como todos nuestros pacientes presentaban cuadro de gravedad se empezó con la prueba intradérmica de una concentración más baja de la recomendada 0,0001 µg/ml. (Tabla XIV).

**Tabla XIII:** Pruebas cutáneas para antibióticos β-lactámicos.

Reactivo	Concentración
PPL	5 x 10 <sup>-5</sup>
MDM	0,5 mg/ml
Bencilpenicilina	10.000 UI/ml
Amoxicilina	20 mg/ml
Amoxicilina/clavulánico	20 mg/ml
Cefuroxima	2 mg/ml
Meropenem	1 mg/ml
*Clavulánico	1 mg/ml

\*Solo se realizó si la prueba cutánea con amoxicilina/clavulánico era positiva.

**Tabla XIV:** Pruebas cutáneas con extracto de venenos de himenópteros.

	Pruebas cutáneas	Concentración	Resultado	observaciones
<i>Apis</i>	IEP	1 µg/ml		
	ID	0,0001 µg/ml		
		0,001 µg/ml		
		0,01 µg/ml		
		0,1 µg/ml		
<i>Vespula spp</i>	IEP	1 µg/ml		
	ID	0,0001 µg/ml		
		0,001 µg/ml		
		0,01 µg/ml		
		0,1 µg/ml		
<i>Polistes spp</i>	IEP	1 µg/ml		
	ID	0,0001 µg/ml		
		0,001 µg/ml		
		0,01 µg/ml		
		0,1 µg/ml		

IEP: Prueba intraepidérmica. ID: prueba intradérmica.

**DETERMINACIÓN DE INMUNOGLOBULINA E:** Así mismo, se analizaron mediante fluoroenzimoinmunoanálisis los niveles de IgE total e IgE específica frente a todos los

alérgenos sospechosos por la anamnesis. Para ello se utilizó el InmunoCap (Phadia Cap System, Phadia, Uppsala, Suecia), siguiendo las indicaciones del fabricante.

El método consiste en un fluoroenzimoinmunoensayo (FEIA) en el cual el alérgeno que se investiga se encuentra fijado a un soporte sólido de celulosa denominado InmunoCAP<sup>®</sup>, que se incuba con el suero del paciente. Tras la incubación y el lavado posterior se añade un antisuero de conejo anti-IgE humana unida a betagalactosidasa para formar un complejo alérgeno-IgE-anti-IgE-enzima. Tras la incubación y posterior lavado, el complejo se incuba con el sustrato 4-metilumbeliferil-beta-D-galactósido, formándose así un compuesto fluorescente. La reacción se para con carbonato sódico, y la fluorescencia es leída en un aparato FluoroCount 96.

La cantidad de fluorescencia será proporcional a la cantidad de IgE específica en el suero. El resultado de la prueba se expresa en clases o unidades arbitrarias determinadas por comparación con la fluorescencia de unos estándares conocidos que se analizan en paralelo.

***DETERMINACION DE TRIPTASA:*** La cuantificación inicial de los niveles de triptasa en suero se realizó también mediante una técnica de enzimoanálisis (Phadia InmunoCAP 250, Uppsala, Sweden). La determinación de triptasa se realizó a partir de muestras de suero recogidas en tubos sin anticoagulante, de una punción de sangre venosa. Las muestras se conservaron a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  para su análisis posterior. Se realizaron alícuotas para evitar congelaciones y descongelaciones sucesivas.

En el caso de los episodios agudos, se obtuvieron algunas muestras provenientes del Servicio de Urgencias entre 15 minutos y 3 horas después del inicio del episodio de anafilaxia. Para confirmar el retorno a los niveles basales, se obtuvo una muestra de sangre adicional en el momento de la consulta en la Unidad de Inmunoalergia, independientemente de que existiera o no una determinación en la fase aguda. En los pacientes con niveles basales elevados, se obtuvieron muestras adicionales al primero y segundo mes de su consulta inicial en el Servicio de Inmunoalergia y si persistían los valores basales elevados de triptasa  $> 11,4 \mu\text{g/L}$ , fueron remitidos al Servicio de Hematología para su valoración y se realizó un manejo multidisciplinario.

#### ***EVALUACIÓN ALERGOLÓGICA MEDIANTE REALIZACIÓN DE InmunoCAP ISAC IgE:***

Así mismo, se analizaron los sueros de los pacientes a los que no se encontraba un desencadenante específico mediante InmunoCAP ISAC IgE. Se trata de un inmunoensayo de fase sólida. Los alérgenos, que están inmovilizados en un sustrato sólido en un formato de micromatrices (*microarrays*) se incuban con muestras de suero o plasma humano para detectar anticuerpos IgE específicos. La unión de los anticuerpos IgE específicos a los alérgenos inmovilizados se detecta añadiendo un anticuerpo anti-IgE humano marcado mediante fluorescencia secundaria. El proceso sigue con la adquisición de imágenes utilizando un escáner adecuado para la micromatriz. Se determinan las unidades estándar ISAC para IgE específica (ISU) y los resultados son determinados mediante el propio software (MIA [*microarray image analysis software*])<sup>278,279</sup>. Esta prueba *in vitro* emplea la tecnología *biochip*, que permite medir simultáneamente en una sola prueba anticuerpos

específicos frente a componentes alérgicos múltiples, empleando únicamente 20 µl de suero o plasma. El chip IgE específico proporciona resultados para 112 componentes de más de 50 alérgenos.

**PRUEBA DE EXPOSICIÓN CONTROLADA:** Se realizaron pruebas de exposición controlada con fármacos con el fin de descartar su implicación en el episodio de anafilaxia. La prueba consistió en la administración controlada de un fármaco para diagnosticar, confirmar el diagnóstico o descartar alergia a ese fármaco<sup>280,281</sup>.

Previos a esto se realizó una determinación de constantes y exploración física. Durante la prueba de exposición controlada con fármacos se realizó una valoración continuada del paciente para reconocer posibles síntomas y signos que puedan aparecer. En este caso fueron documentados en la historia así como las medidas y tratamiento utilizados.

Siempre que fue posible se utilizó la vía oral. En caso contrario la vía usada fue aquella por la que se administró el fármaco en el momento de la reacción. Habitualmente se da preferencia a la utilización de la vía oral sobre la inyectable, si el fármaco existe en las dos presentaciones. Las pruebas se realizaron con el equipo humano y físico necesarios para tratar una posible reacción anafiláctica.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### *ANÁLISIS DESCRIPTIVO*

Este estudio fue prospectivo y observacional.

En el análisis descriptivo de la muestra se emplearon porcentajes para las variables cualitativas y, para las variables cuantitativas, medidas de tendencia central (media y/o mediana cuando existía asimetría o dispersión grande) y de dispersión (desviación típica). Se utilizó para ello el programa informático SPSS versión 19.0. (Chicago, Illinois, EE.UU.). El programa es una potente herramienta para realizar análisis estadísticos. Las pruebas estadísticas que se han realizado con este programa se muestran a continuación:

- Comparación de variables categóricas. Para comparar la distribución de las variables categóricas se emplearon las pruebas de  $\chi^2$  y OR (*odds ratio*, razón de posibilidades) con los correspondientes intervalos de confianza. Se aplicaron las pruebas exactas de Fisher y Pearson.
- El análisis de la varianza (ANOVA) se utilizó para realizar la comparación entre las medias de variables categóricas con más de dos subgrupos de poblaciones. En todos los casos se realizó ANOVA de un factor.

- Se realizó una transformación logarítmica de los niveles de IgE para obtener una distribución normal de los mismos.
- Prueba T para muestras independientes: el procedimiento Prueba T para muestras independientes compara las medias de dos grupos de casos.
- Significación estadística. Un valor de  $p$  menor de 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

## *RESVLTADOS*



## RESULTADOS

De los 148.712 pacientes que consultaron en el Servicio de Urgencias del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca durante un periodo de un año, 89 pacientes (0,06 % de los casos) lo hicieron por un cuadro compatible con una anafilaxia. Se recogieron 69 variables para cada uno de los pacientes incluidos en el estudio, por lo que se han analizado un total de 6.141 datos.

### DATOS BÁSICOS

De los 89 casos, 57 (64 %) fueron evaluados posteriormente en la consulta del Servicio de Inmunoalergia de este complejo (tabla XV). Los 32 pacientes restantes (36 %) no fueron estudiados por diversos motivos (tabla XV), siendo el más frecuente (62,5 %) que el paciente no acudiera a la cita programada en el Servicio de Alergia (20).

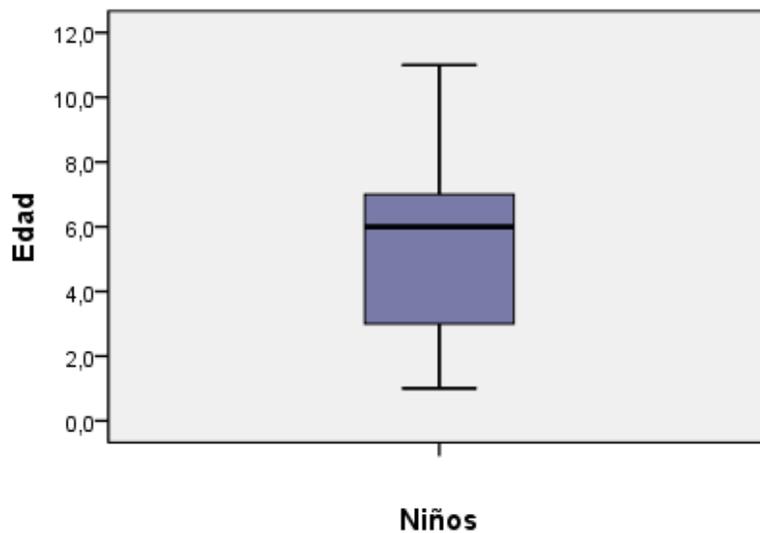
La distribución por sexos en los 89 individuos fue similar, con un 51 % de varones y un 49 % de mujeres. El rango etario de la muestra varió desde 1 hasta 86 años. La edad media fue de 40,7 (DT= 22,71) años y la edad mediana de 44 años.

**Tabla XV:** Causas de inasistencia a la consulta alergológica.

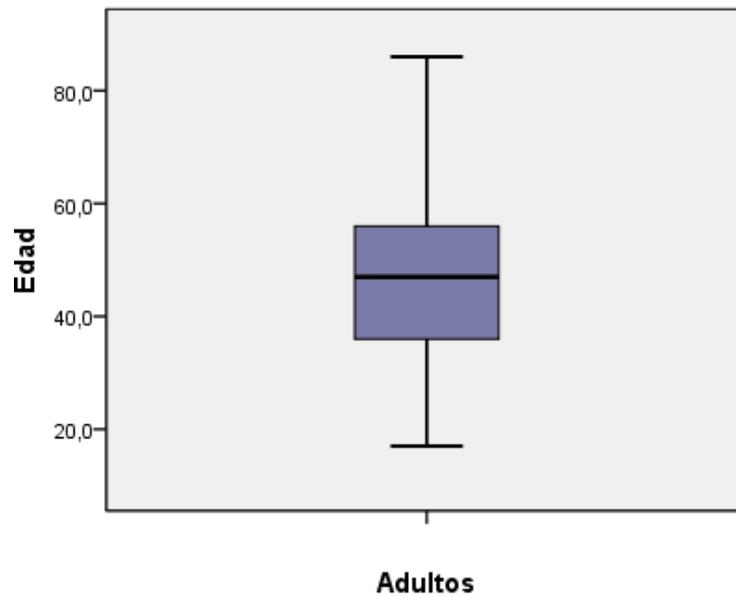
Asiste a consulta		Motivos de inasistencia			
		Citado pero no asistió a la consulta	Residencia fuera de Salamanca	Consultó en otro centro alergológico	
	no	20	7	5	32 (36 %)
	si	0	0	0	57 (64 %)
Total		20	7	5	89 (100 %)

Un total de 15 pacientes (17 %), con una edad media de 5,4 años (DT= 3,13) fueron niños (Figura 6). Se considera edad pediátrica, la comprendida entre 0 y 14 años.

En la figura 7 se puede observar la distribución etaria en la población adulta, en la cual la edad media fue de 47,85 años (DT= 17,67).



**Figura 6:** Distribución de la edad en niños.



**Figura 7:** Distribución de la edad en adultos.

La distribución por sexos, considerando los dos grupos de población separados, fue muy diferente, con un porcentaje superior de varones en la población pediátrica (73 %) y de mujeres en los adultos (54 %). En la tabla XVI se especifican los pacientes por edad y sexo.

No se encontraron diferencias estadísticas.

**Tabla XVI:** Distribución según edad y sexo.

	Masculino	Femenino	Total
Niños	11 (73 %)	4 (27 %)	15 (17 %)
Adultos	34 (46 %)	40 (54 %)	74 (83 %)
Total	45 (51 %)	44 (49 %)	89 (100 %)

## ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

En cuanto a los antecedentes personales de enfermedades alérgicas el 40 % (36) de los pacientes refería antecedentes de alguna enfermedad alérgica, siendo la alergia alimentaria la más frecuente (Tabla XVII).

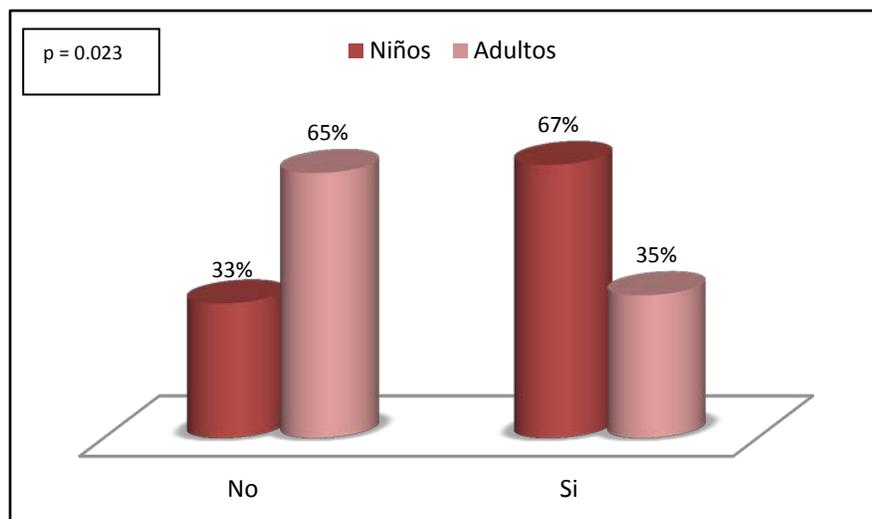
**Tabla XVII:** Antecedentes personales de enfermedades alérgicas en la muestra.

Antecedentes personales	N	Porcentaje
Rinoconjuntivitis	1	2,8
Asma	6	16,7
Dermatitis atópica	1	2,8
Urticaria	1	2,8
Medicamentos	6	16,7
Alimentos	18	50
<i>Anisakis</i>	1	2,8
Látex	1	2,8
Otros	1	2,8
Total	36	100

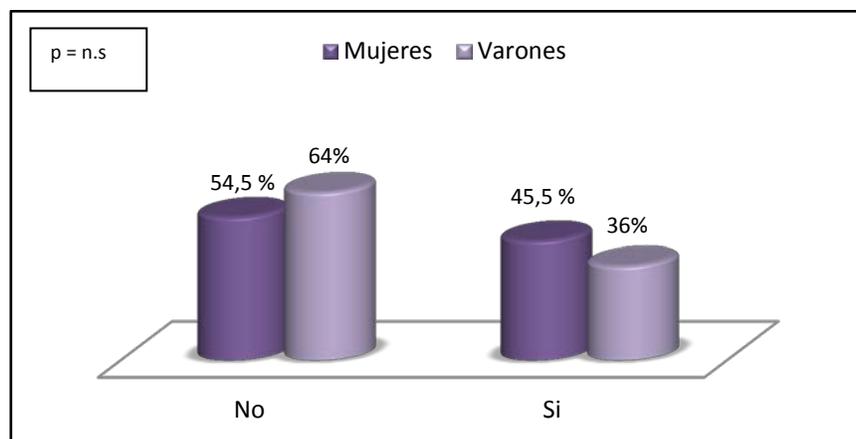
Respecto al uso de tratamientos concomitantes que pudieran influir en el cuadro de anafilaxia, en el momento del episodio anafiláctico solo un paciente (1,1 %) se encontraba en tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes y un 12,4 % de la población se encontraba en tratamiento con IECA.

En la figura 8 se observa la distribución de antecedentes de enfermedades alérgicas según la edad. El porcentaje de pacientes que refería antecedentes personales de enfermedad alérgica fue significativamente mayor entre los niños que entre los adultos (67 % y 35 % respectivamente  $p = 0,023$ ).

En el 45,5 % (20) de las mujeres y el 35,6 % (16) de los hombres existían antecedentes personales de alguna enfermedad alérgica. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. (Figura 9).



**Figura 8:** Antecedentes de enfermedades alérgicas según la edad.



**Figura 9:** Antecedentes de enfermedades alérgicas según el sexo.

Con respecto a los antecedentes familiares el 22,5 % de los pacientes refería alguna enfermedad alérgica en un familiar de primer grado de consanguinidad.

Un 11 % (10) de los pacientes había presentado episodios previos de reacciones anafilácticas, de los cuales un 50 % (5) eran hombres. En el caso de los niños representaban el 13,2 % (2), mientras que eran un 10,8 % (8) en la población adulta. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre niños y adultos.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### SÍNTOMAS CUTÁNEOS

El 100 % de nuestros pacientes presentaron síntomas cutáneos durante el episodio anafiláctico. En la tabla XVIII se muestran las diferentes manifestaciones que refirieron.

**Tabla XVIII:** Distribución de sintomatología cutánea.

Manifestaciones cutáneas	N	Porcentaje
Urticaria	46	51,7
Exantema maculo-papular	3	3,4
Eritema	4	4,5
Prurito	9	10,1
Prurito y eritema	4	4,5
Prurito y exantema	12	13,5
Angioedema	11	12,4
Total	89	100

La manifestación clínica más frecuente, independientemente de la edad y el sexo, fue la urticaria, que presentaron un 51,7 % de los pacientes, seguida por prurito y eritema cutáneos en un 13,5 % y el angioedema en un 12,4 % (Tabla XVIII).

### **SÍNTOMAS RESPIRATORIOS**

De los 89 pacientes, un 81 % (72) refería haber presentado síntomas respiratorios, siendo la distribución por sexos igual. En cuanto a la distribución por edad, el 93,3 % de los niños (14) de los niños y el 78,4 % (58) de los adultos presentaron clínica respiratoria. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

### SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES

Con respecto a los síntomas digestivos (figura 10), el 31,5 % (28) de los participantes manifestaron presentar algún síntoma a este tipo. De estos pacientes, el 27 % (4) eran niños y el 32 % (24) adultos; el 46,4 % (13) eran mujeres y el 53,6 % (15) varones, sin encontrarse diferencias estadísticas significativas. Los principales síntomas digestivos que presentaron nuestros pacientes fueron vómitos (46 %) y dolor tipo cólico (36 %).

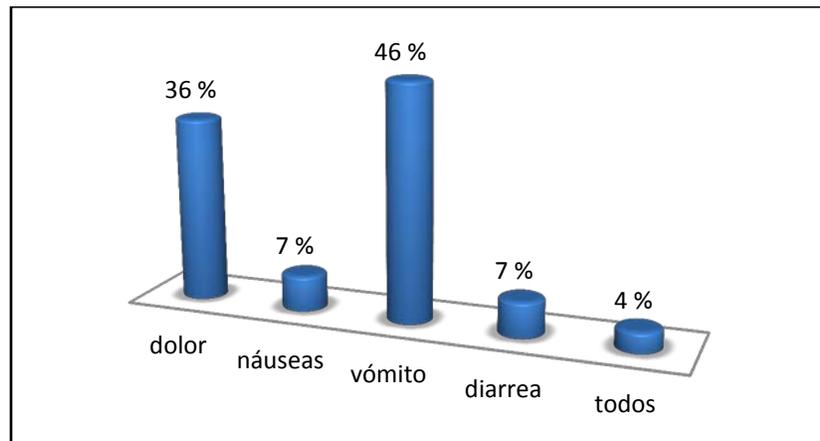
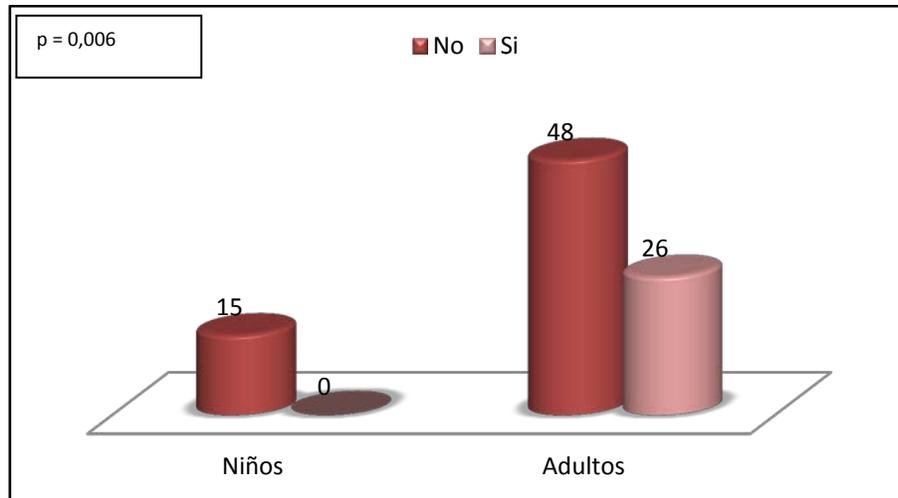


Figura 10: Distribución de los síntomas digestivos.

### SÍNTOMAS CARDIOVASCULARES

En lo relacionado con la hipotensión arterial, en el 29 % (26) de los pacientes se constataron cifras tensionales bajas durante su estancia en el Servicio de Urgencias, todos los sujetos eran adultos. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p = 0,006$ )

respecto a la población infantil. El 61,5 % (16) eran hombres; (figura 11). En la población infantil las cifras tensionales fueron tomadas en el 13 % (2) de los pacientes atendidos.



**Figura 11:** Distribución de hipotensión arterial según la edad.

### **DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN**

En cuanto a la duración de los síntomas durante el cuadro anafiláctico, el tiempo mínimo fue de 10 minutos y el máximo de 480 minutos, siendo el tiempo medio de 103,5 min (DT = 80).

Únicamente dos pacientes (2,2 %), presentaron una anafilaxia bifásica; los dos eran adultos, un varón y una mujer.

### GRADO DE LA REACCIÓN ANAFILÁCTICA

En relación con la gravedad de la anafilaxia, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos como podemos observar en la figura 12. Entre todos los participantes del estudio, el 71 % (63) presentó una reacción anafiláctica moderada, un 28 % (25) una anafilaxia grave y 1 % (1) una anafilaxia muy grave. Las anafilaxias moderadas supusieron el 100 % (15) de las anafilaxias en los niños y el 76 % (48) en los adultos (figura 13), siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,024$ ).

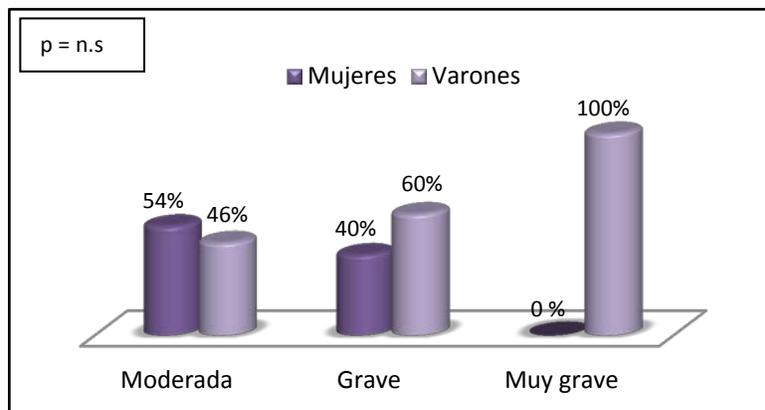


Figura 12: Gravedad de la anafilaxia según sexo.

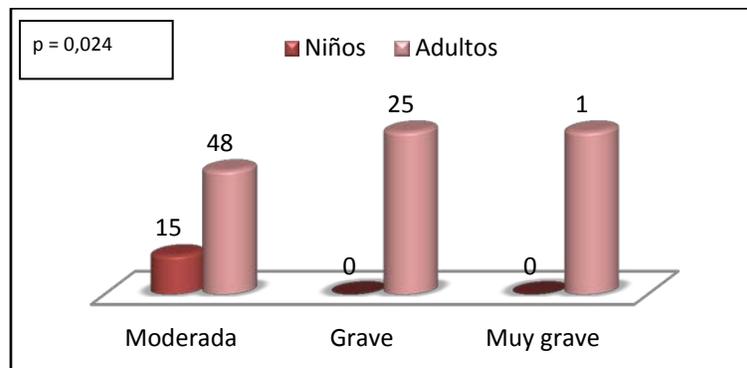


Figura 13: Gravedad de la anafilaxia según la edad. Ningún paciente pediátrico presentó anafilaxia grave o muy grave.

## **MANEJO EN EL SERVICIO DE URGENCIAS**

### ***TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO***

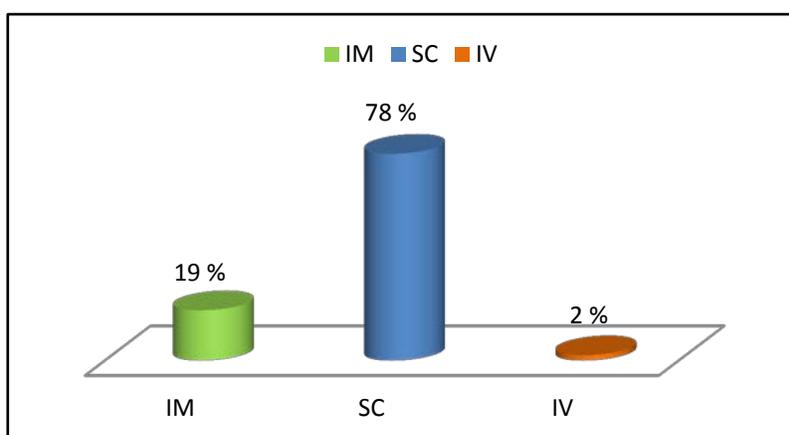
El 98,9 % (88) de los pacientes recibieron tratamiento en el Servicio de Urgencias. Un paciente no recibió ningún tratamiento ya que los síntomas habían remitido al ser valorado por el personal médico.

### ***ADRENALINA***

Se administró adrenalina sólo al 42 % (37) de los pacientes, en un 41,9 % (31) de los adultos y el 40 % (6) de los niños. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La mayoría de los pacientes recibió una única dosis (81,1 %) y sólo un paciente requirió la administración de tres dosis. En la tabla XIX se puede observar el número de dosis de adrenalina administradas a los pacientes y en la figura 14 se aprecian las vías de administración, siendo en el mayor porcentaje de los casos (78 %) subcutánea.

**Tabla XIX:** Dosis administradas de adrenalina.

Número de dosis administradas	Número de pacientes	Porcentajes
1	30	81,1
2	6	16,2
3	1	2,7
Total	37	100



**Figura 14:** Vías de administración de adrenalina en el Servicio de Urgencias.

En la tabla XX se observa que en 56,8 % (21) de los pacientes que presentaron una reacción moderada recibieron una dosis de adrenalina, el 13,5 % (5) y el 2,7 % (1) de los pacientes que presentaron una reacción grave recibieron dos y tres dosis de adrenalina, respectivamente. Este resultado no fue estadísticamente significativo.

**Tabla XX:** Dosis de adrenalina administradas según la gravedad de la anafilaxia.

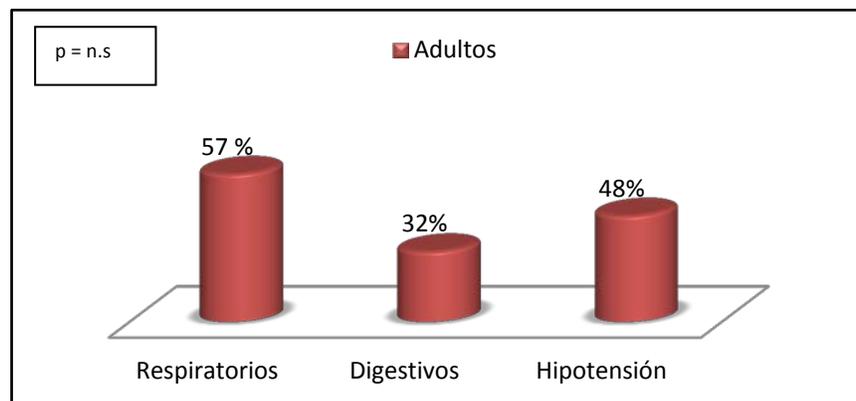
Grado reacción Adrenalina	Moderada	Grave	Muy grave	Total
1 dosis	21 56,8 %	8 21,6 %	1 2,7 %	30 81,1 %
2 dosis	1 2,7 %	5 13,5 %	0	6 16,2 %
3 dosis	0	1 2,7 %	0	1 2,7 %
Total	22 59,5 %	14 37,8 %	1 2,7 %	37 100 %

**Tabla XXI:** Distribución de la administración de la adrenalina según la edad.

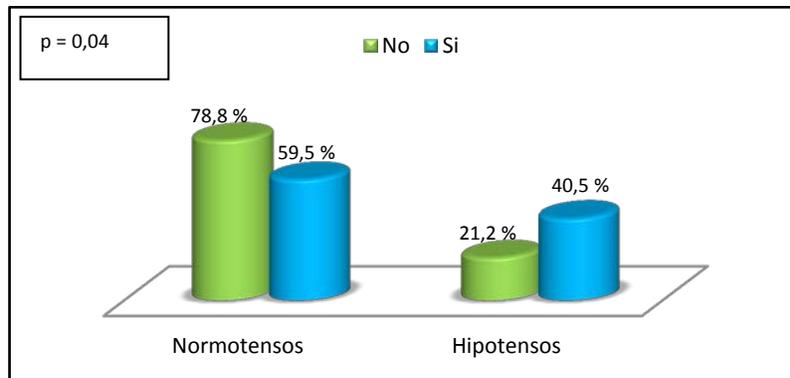
	IM	SC	IV	Total
Niños	3 (8,1 %)	3 (8,1 %)	0	6 (16,2 %)
Adultos	4 (10,8 %)	26 (70,2 %)	1 (2,7 %)	31 (83,8 %)
Total	7 (18,9 %)	29 (78,3 %)	1 (2,7 %)	37 (100 %)

En la tabla XXI podemos observar que al 50 % de la población infantil se le administró la adrenalina por vía intramuscular y al otro 50 % de manera subcutánea. En lo referente a la población adulta, al 84 % (26) se le administró la adrenalina por vía subcutánea y a un 3 % (1) por vía intravenosa; este último paciente no precisó ingreso en UCI.

Como ya se describió anteriormente todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron alguna sintomatología cutánea, así que dentro de los pacientes adultos a los que se les administró adrenalina, el 57 % (21) presentó síntomas respiratorios, el 32 % (10) síntomas digestivos y en el 48 % (15) se objetivó hipotensión. La sintomatología respiratoria seguida por la hipotensión arterial fueron las principales combinaciones que llevaron a la administración de adrenalina (figura 15). En cuanto a la hipotensión arterial, la administración de adrenalina fue significativamente mayor en los pacientes que la presentaban frente a los pacientes que se encontraron normotensos durante el episodio anafiláctico ( $p = 0,04$ ). (Figura 16).

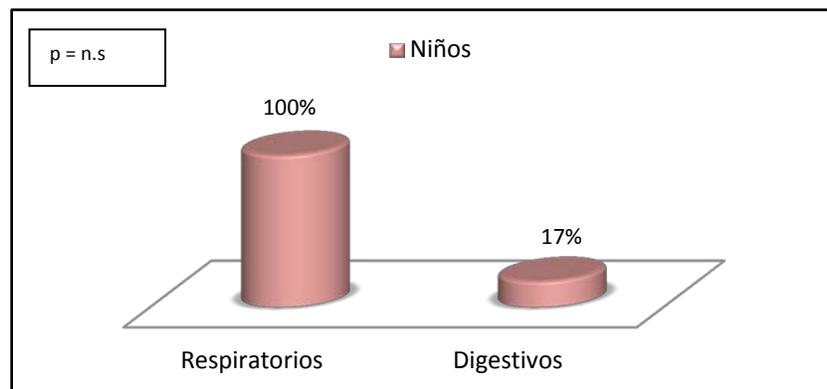


**Figura 15:** Administración de adrenalina según la sintomatología en adultos.



**Figura 16:** Administración de adrenalina según las cifras de tensión arterial.

Los seis niños que recibieron adrenalina habían presentado síntomas respiratorios (100 %), uno de ellos (16,7 %) presentó además clínica digestiva. En ningún paciente fue registrada la hipotensión arterial. (Figura 17).



**Figura 17:** Administración de adrenalina según la sintomatología en niños.

En la tabla XXII se observa que se administró adrenalina al 34,9 % de las reacciones moderadas, y al 56 % de las graves, siendo este resultado cercano a la significación

estadística ( $p = 0,07$ ); no se tuvo en cuenta el único paciente que presentó una reacción alérgica muy grave. El 81 % de estos pacientes fueron adultos. No se encontraron diferencias estadísticas significativas en cuanto a la edad y la administración o no de adrenalina en el Servicio de Urgencias.

**Tabla XXII:** Administración de adrenalina según la gravedad de la reacción.

Gravedad de la reacción	Adrenalina	
	No	Si
Moderada	41 65,1 %	22 34,9 %
Grave	11 44 %	14 56 %

### **CORTICOIDES Y ANTIHISTAMÍNICOS H1**

A un 85,4 % (76) de los participantes se les administró corticoides, de los cuales el 84 % (64) eran adultos y el 54 % (42) hombres. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la edad y el sexo y la administración de corticoides.

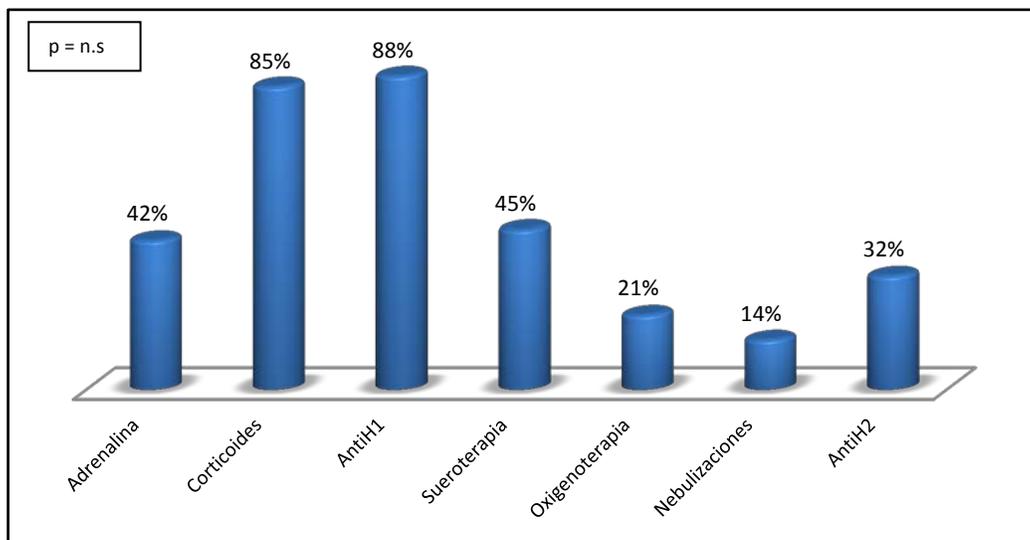
Al 88 % (78) de la población se les administraron antihistamínicos H1 durante su visita al Servicio de Urgencias, el 50 % (39) eran mujeres y el 83 % (65) adultos. No se han encontrado diferencias significativas.

En la tabla XXIII podemos observar los porcentajes de pacientes que recibieron antihistamínicos H1 y corticoides según la sintomatología presentada.

**Tabla XXIII:** Tratamiento según los síntomas.

Sintomatología	Cutánea	Respiratoria	Digestiva	Hipotensión arterial
AntiH1	78 (87,6 %)	62 (69,7 %)	24 (27 %)	25 (28,1 %)
Corticoides	76 (85,4 %)	62 (69,7 %)	24 (27 %)	26 (29,2 %)

También se valoró la utilización de otros tratamientos administrados en urgencias como sueroterapia, oxigenoterapia, administración de antihistamínicos H2 (ranitidina) y nebulizaciones. (Ver figura 18).

**Figura 18:** Tratamientos administrados en Urgencias.

### ***EXÁMENES COMPLEMENTARIOS***

En cuanto a la extracción de la triptasa sérica durante el episodio anafiláctico, se realizó al 6 % (6) de los pacientes. El 100 % (6) eran personas adultas y el 83 % (5) eran varones. El valor mínimo fue de 19 µg/L y máximo de 149 µg/L, con un valor medio de 67,36 (DT = 54,06).

Al 51 % (45) de los pacientes se les realizó una analítica básica durante su estancia en el Servicio de Urgencias. El valor medio de los eosinófilos totales fue 137 (DT= 207) con un valor mínimo de 10 eosinófilos y el máximo de 1280. Dos pacientes tenían valores superiores a los 500 eosinófilos en el recuento total, 1280 y 540 respectivamente, los dos pacientes presentaron una reacción alérgica moderada y a ninguno se le administró adrenalina en Urgencias.

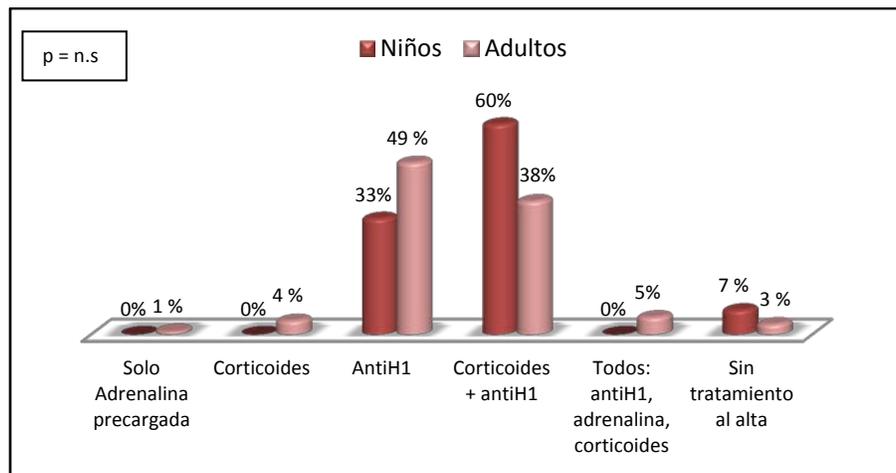
### ***MANEJO AL ALTA***

Con respecto al tratamiento indicado al alta en el Servicio de Urgencias se tuvo en cuenta cada fármaco recetado y las diferentes asociaciones. Al 97 % (86) de la población se le indicó tratamiento médico en el momento de su alta del Servicio de Urgencias.

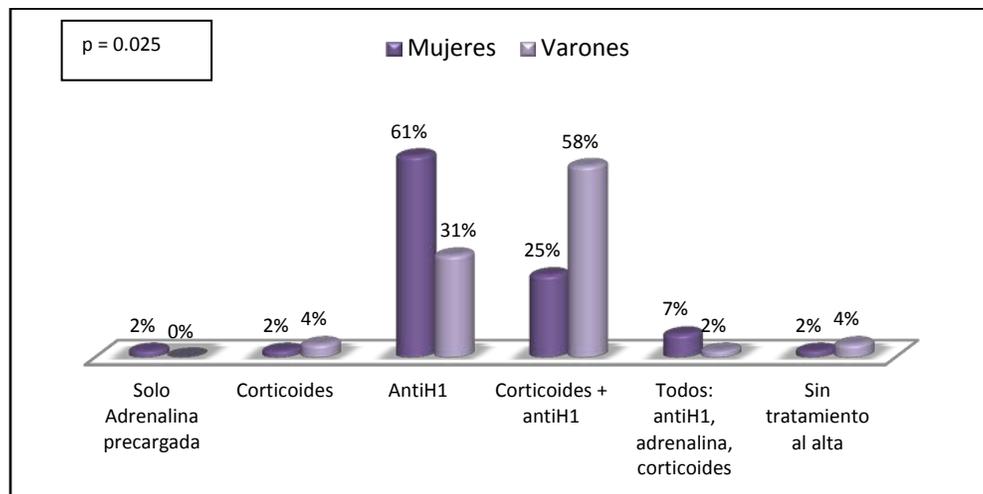
A la mayoría de los niños (60 % 0 %) se les pautó una combinación de antihistamínicos H1 y corticoides y en los adultos la receta más común fueron los antihistamínicos H1 (49 %). (Figura 19).

A los varones se les indicó principalmente una combinación de corticoides y antihistamínicos H1 (58 %) y a las mujeres solo antihistamínicos H1 (61 %). (Ver figura 20). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p = 0,025$ ).

Es de destacar que a ningún paciente pediátrico se le recomendó adrenalina precargada al alta. En la población adulta se le recomendó al 5,6 % (5).



**Figura 19:** Diferentes tratamientos recomendados al alta del Servicio de Urgencias según la edad.



**Figura 20:** Diferentes tratamientos recomendados al alta del Servicio de Urgencias según el sexo.

### **ESTANCIA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS**

Se valoró el tiempo de estancia en el Servicio de urgencias de cada paciente, el tiempo mínimo fue de 30 minutos y máximo de 900 minutos, con una media de 180 minutos (DT= 178).

### **AGENTE SOSPECHOSO EN URGENCIAS**

En la tabla XXIV se presenta el diagnóstico etiológico de sospecha para los 89 pacientes en el Servicio de Urgencia, dividido por grupos:

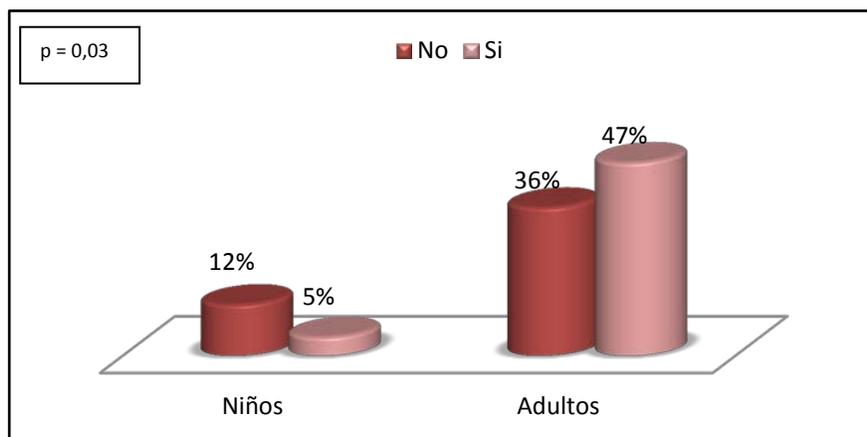
**Tabla XXIV:** Grupos de los posibles agentes etiológicos según la historia de urgencias.

Agente etiológico sospechado	N	Porcentaje
Fármacos	30	33,7
Desconocido	12	13,5
Himenópteros	8	9
Alimentos	38	42,7
Inmunoterapia específica	1	1,1

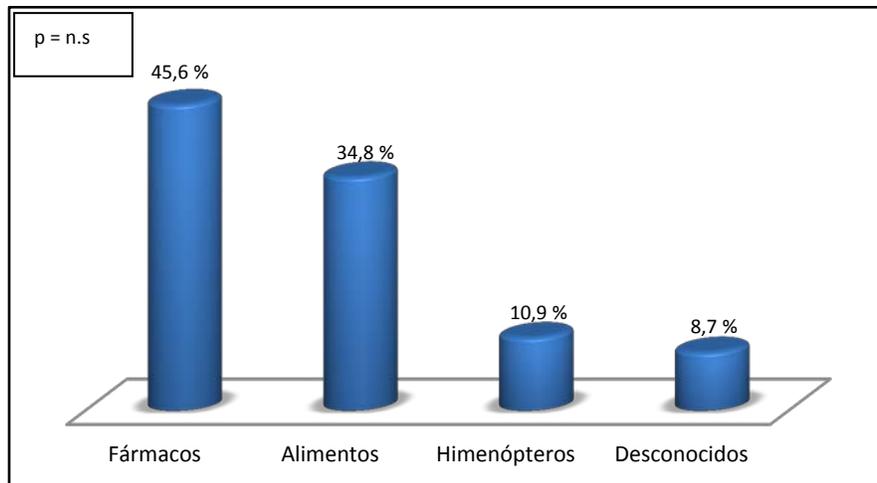
### INTERCONSULTA ALERGOLÓGICA

En lo referente a la remisión de los pacientes desde el Servicio de Urgencias a la consulta de Alergología, el 52 % (46) fue enviado para valoración especializada. El 91 % (42) eran adultos y el 9 % (4) eran los niños. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (91 % y 9 % respectivamente  $p=0,03$ ) (Figura 21).

En los sujetos que fueron remitidos para valoración especializada, el 45,6 % (21) tenían como agente sospechoso los fármacos, seguidos por los alimentos en un 34,8 % (16), los himenópteros en un 10,9 % (5) y por últimos los agentes desconocidos con un 8,7 %(4). Este resultado no fue estadísticamente significativo. (Figura 22).



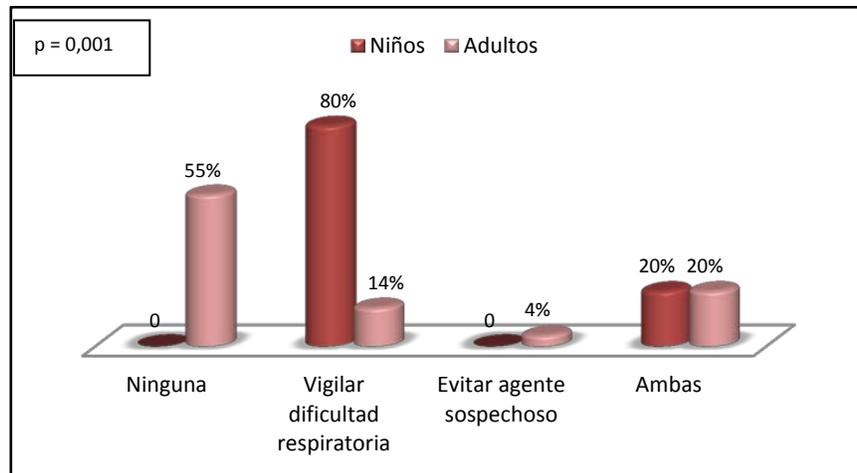
**Figura 21:** Remisión al Servicio de Alergología desde el Servicio de Urgencias según la edad.



**Figura 22:** Remisión al Servicio de alergología según el agente etiológico sospechado en urgencias.

### **INDICACIONES AL ALTA**

Sobre los cuidados y recomendaciones que se deben tener en cuenta después de una anafilaxia, fueron indicados al 54 % (48) de los pacientes en el momento del alta. Al 100 % (15) de los niños se les realizó alguna recomendación, frente al 55 % (41) de los pacientes adultos a los que no se les indicó ningún tipo de signo de alarma al alta. Entre la población infantil, el principal signo de alarma fue vigilar dificultad respiratoria [80 % (12)], frente a los adultos que fue de un 14 % (10). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,001$ ) (Figura 23).



**Figura 23:** Recomendaciones al alta del Servicio de Urgencias según la edad.

### VÍA DE ADMINISTRACIÓN DEL AGENTE CAUSAL

En cuanto a la vía de administración de los posibles agentes causales de anafilaxia, el 90 % (80) de nuestra población había ingerido el alérgeno y en el 10 % (9) de los pacientes fue por vía parenteral, que ocho fueron precisamente los pacientes que sufrieron las picaduras por himenópteros y una paciente que el día de la consulta recibió una dosis de inmunoterapia específica subcutánea de pólenes.

### ESTUDIO ALERGOLÓGICO

De los 89 pacientes con un episodio de anafilaxia tratado en el Servicio de Urgencias del Complejo Asistencial de Salamanca a lo largo de un año, 57 (64 %) pudieron ser evaluados posteriormente en el Servicio de Alergia. El 61 % (35) de los pacientes estudiados fueron

remitidos desde el Servicio de Urgencias y solicitaron consulta alergológica y 39 % (22), fueron llamados telefónicamente. Los pacientes estaban distribuidos en 9 niños (60 %) y 48 adultos (65 %). Ya se habían reflejado los motivos de inasistencia a esta visita en la tabla XV.

El intervalo medio de tiempo transcurrido entre el episodio de anafilaxia y el inicio del estudio alergológico, cuantificado en meses, fue de 1,89 meses, con un mínimo de un mes y un máximo de nueve meses (DT = 1,6).

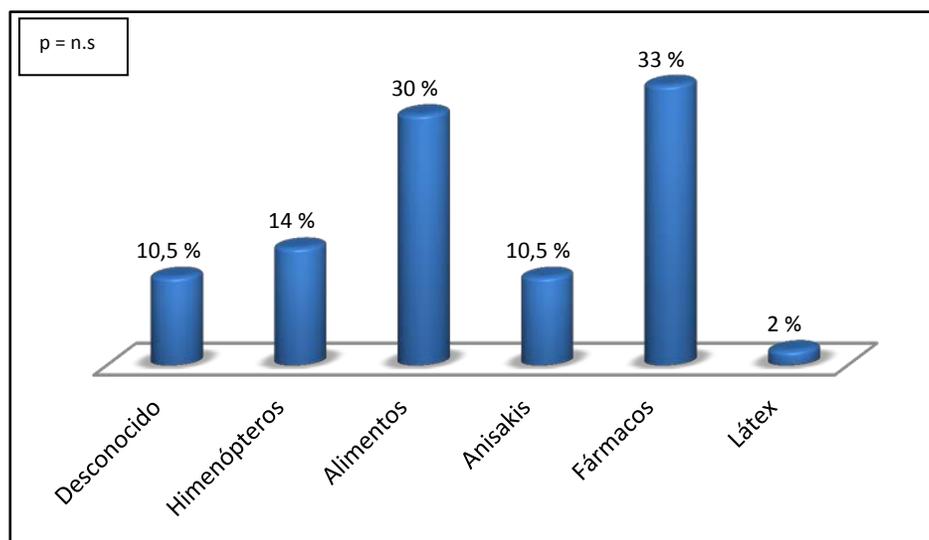
De los 57 pacientes que asistieron a la consulta, el 53 % (30) eran hombres y el 84 % (48) adultos. A todos los pacientes se les realizaron pruebas cutáneas intraepidérmicas con una batería de aeroalérgenos y un 18 % (16) fueron considerados atópicos. Además, a esta misma población se le realizó la determinación de IgE total, obteniéndose un valor medio de 375 kU/L con un valor mínimo de 5,21 kU/L y un máximo de 5000 kU/L (DT= 766).

En lo referente a la triptasa sérica basal el valor medio fue de 6,34  $\mu\text{g/L}$ , un valor mínimo de 1  $\mu\text{g/L}$  y máximo de 32  $\mu\text{g/L}$  (DT= 5,91). Tres pacientes presentaron valores elevados de triptasa basal: 31,80  $\mu\text{g/L}$ , 30,60  $\mu\text{g/L}$  y 23,50  $\mu\text{g/L}$  respectivamente. Los dos primeros pacientes fueron diagnosticados de mastocitosis sistémica y al tercer paciente se le descartó.

Además a todos los pacientes se les realizaron determinaciones de IgE específica para *Anisakis* y *Echinococcus*.

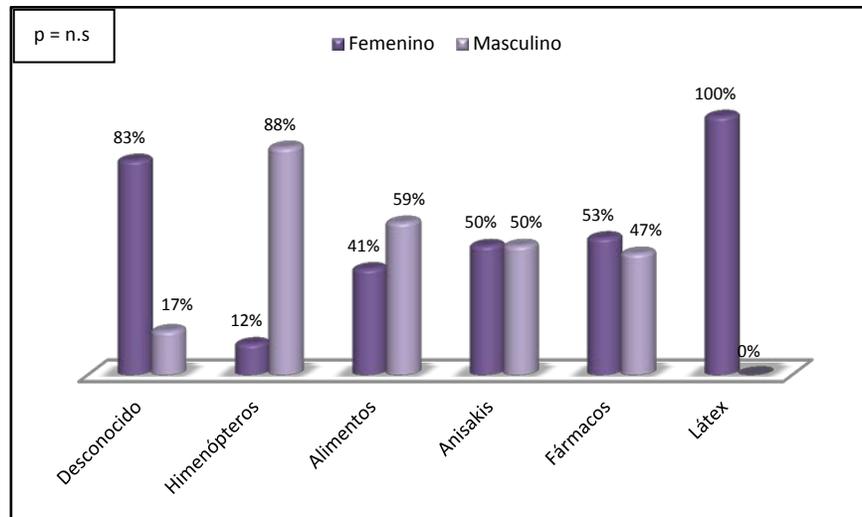
### AGENTES CAUSALES

Una vez realizado el estudio alergológico, se dividieron las causas de anafilaxia en: veneno de himenópteros, fármacos, alimentos, látex, anisakis y agentes desconocidos (ver figura 24 y apéndice).



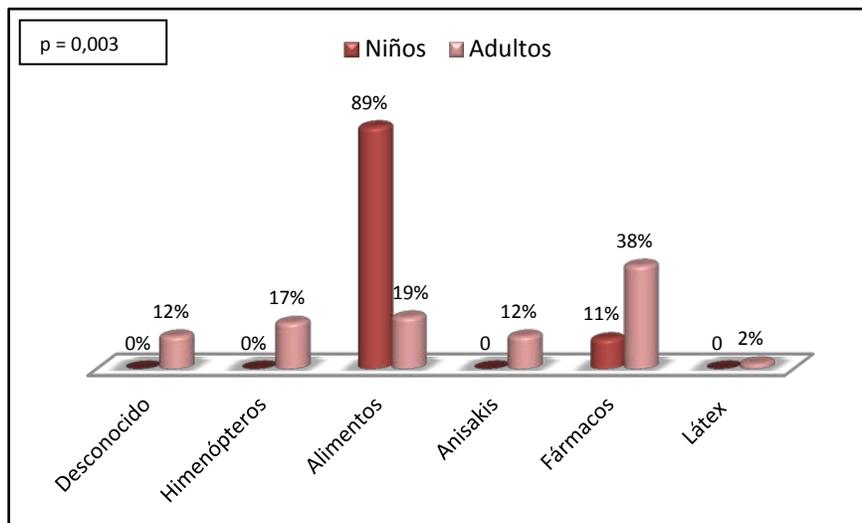
**Figura 24:** Distribución de los agentes etiológicos de anafilaxia.

En la figura 25 podemos observar que los principales agentes causantes de anafilaxia en ambos sexos fueron los fármacos. Las diferencias, en relación al sexo y agentes implicados, no resultaron estadísticamente significativas.



**Figura 25:** Distribución de los agentes causales según el sexo.

Sin embargo, sí se observaron diferencias en relación con la edad. Así, los alimentos (89 %) fueron la primera causa de anafilaxia en la edad infantil, mientras que en la edad adulta fueron los fármacos [38 % (8)]. (Ver figura 26). Este resultado fue estadísticamente significativo ( $p = 0,003$ ).



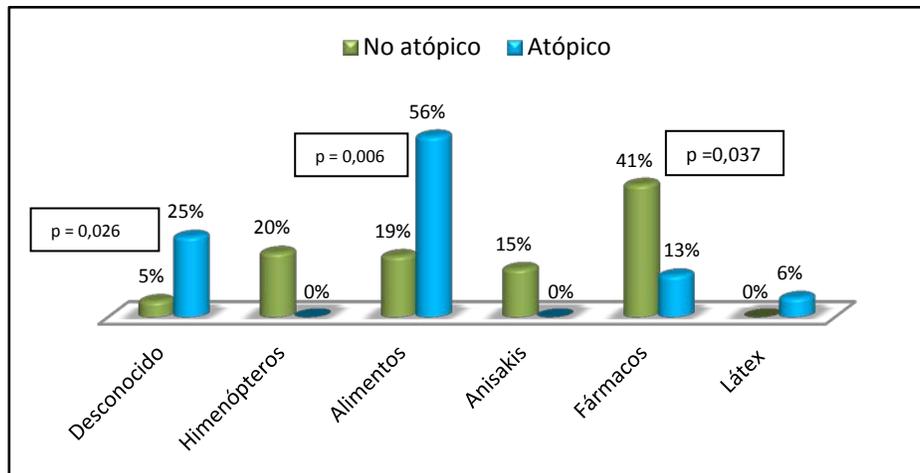
**Figura 26:** Distribución de las causas de anafilaxia según la edad.

En la edad infantil, no se observó ningún caso de anafilaxia causada por himenópteros, *Anisakis simplex*, ni látex y solo se recogió un caso de anafilaxia causada fármacos.

## **ATOPIA**

En lo referente a la relación de la atopia y la etiología de la anafilaxia, los principales agentes causales de la anafilaxia dentro del grupo de los pacientes atópicos fueron los alimentos seguidos por las causas desconocidas en un 56 % (9) y 25 % (4) de los casos respectivamente. Mientras que en los pacientes no atópicos las principales causas fueron los fármacos con un 41 % (17) y los himenópteros 20 % (8). Así pues, la asociación entre la atopia y la anafilaxia de origen desconocido o las causadas por alimentos, como se puede observar en la figura 27, fue estadísticamente significativa ( $p = 0,026$  y  $p = 0,006$ , respectivamente). En cuanto a las reacciones causadas por fármacos, la mayoría de estos pacientes no eran atópicos ( $p = 0,037$ ).

En relación con la edad, en la tabla XXV se observa que la mayoría de los pacientes atópicos eran adultos (75 %) y los principales alérgenos alimentarios causantes de anafilaxia en la población de adultos atópicos fueron las LTP (18,8 %).



**Figura 27:** Distribución de las causas de anafilaxia según la presencia de atopia.

### ***EPISODIOS PREVIOS DE ANAFILAXIA***

El 11 % (10) de nuestra población refirió antecedentes previos de anafilaxia. El 80 % (8) de ellos fueron adultos y el 50 % mujeres. El 50 % de los pacientes fueron atópicos. Estas diferencias no fueron significativas estadísticamente.

**Tabla XXV:** Distribución de la atopia según edad y agente causal.

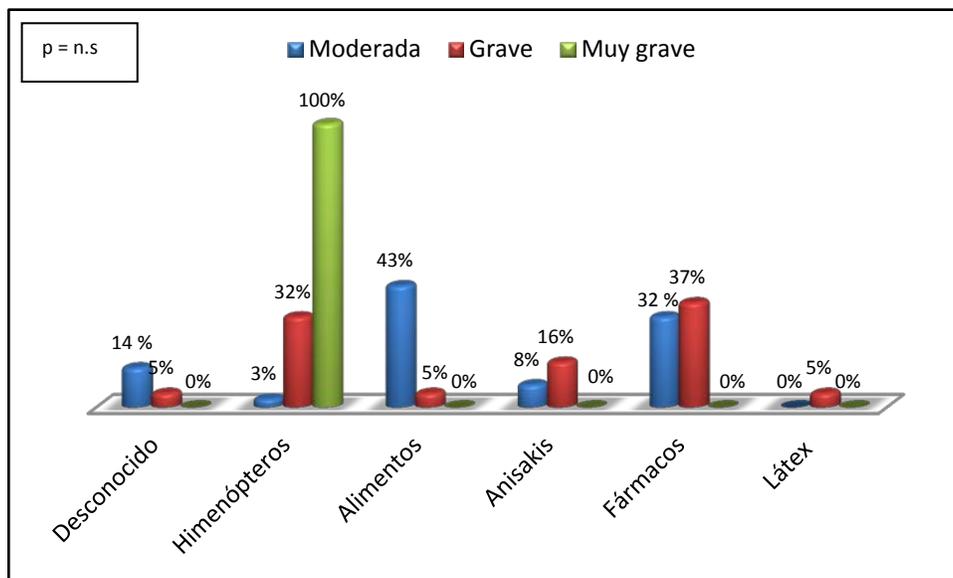
Grupos de agentes implicados	Agente implicado	Adultos atópicos	Niños atópicos	Total
Desconocido		4	0	4
Himenópteros		0	0	0
Alimentos	Anacardo	0	1	9
	Huevo	1	0	
	Semillas de girasol	0	1	
	Pulpo	1	0	
	Crustáceo	1	0	
	Leche	0	1	
	LTP	3	0	
<i>Anisakis</i>		0	0	0
Fármacos	Amoxicilina	1	0	2
	Ibuprofeno	0	1	
Látex		1	0	1
<b>Total</b>		<b>12</b>	<b>4</b>	<b>16</b>

LTP: Proteínas de transferencia de lípidos

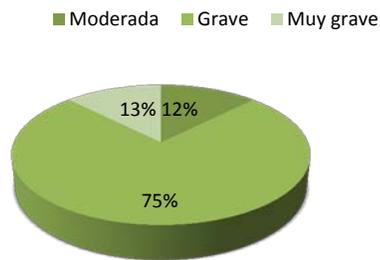
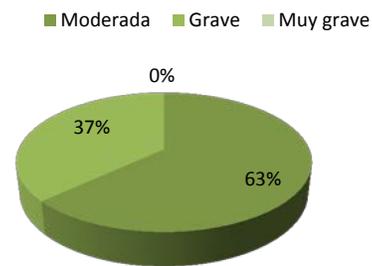
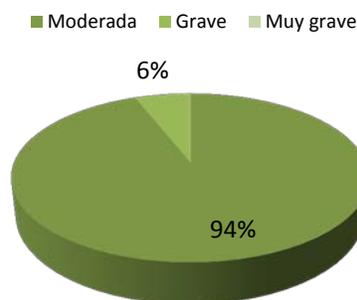
### **GRAVEDAD DE LA ANAFILAXIA**

Con respecto a los grados de gravedad de la anafilaxia y los agentes etiológicos (figura 28), el 65 % (37) de los pacientes había presentado reacciones anafilácticas moderadas y las principales causas de estas reacciones fueron los alimentos (16) seguidas por los fármacos

(12). En el caso de las reacciones anafilácticas a alimentos, la gran mayoría de ellas fueron de gravedad moderada (94 %) y en niños (89 %), mientras que un 37 % de las causadas por fármacos y un 75 % de las desencadenadas por picaduras de himenópteros fueron graves. (Figuras 28 y 29). Un paciente de los que sufrió una anafilaxia tras la picadura de un himenóptero presentó una reacción calificada como muy grave.



**Figura 28:** Distribución de gravedad de la anafilaxia según los agentes etiológicos.

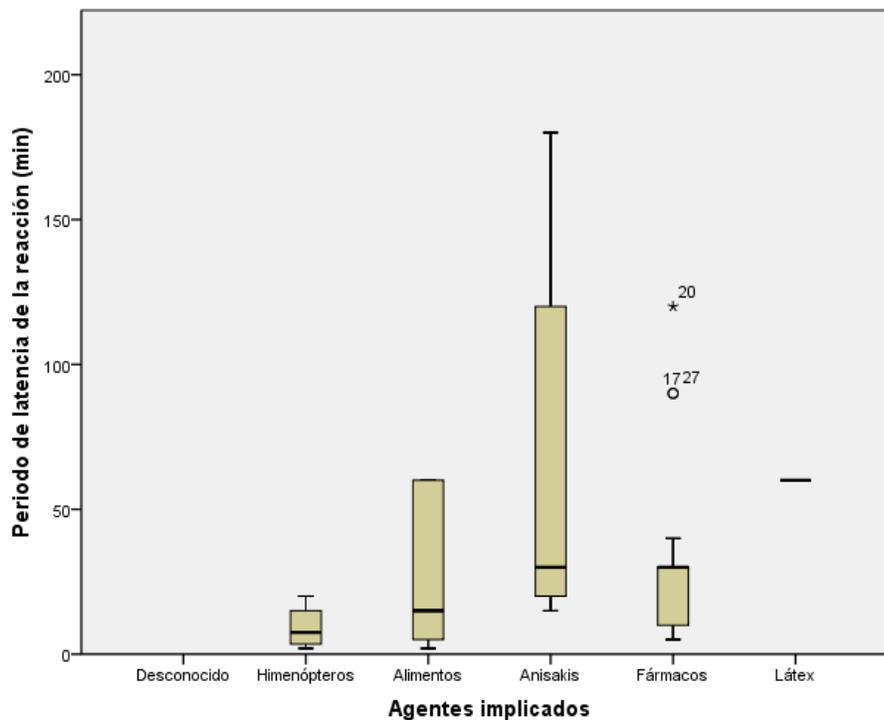
**Picadura de himenópteros****Fármacos****Alimentos**

**Figura 29:** Distribución de la gravedad de la anafilaxia debida a picaduras de himenópteros, alimentos y fármacos.

**PERIODO DE LATENCIA DE LA REACCIÓN**

El 72 % (64) de todos los participantes del estudio (89) y el 88 % (50) de los pacientes que asistieron a la consulta alergológica pudieron indicar el periodo de latencia de su reacción anafiláctica. El tiempo medio de inicio de las reacciones fue de 31,86 minutos, el mínimo del inicio de los síntomas fue de dos minutos y el máximo fue de 180 minutos (DT= 35,83).

Realizando la comparación de la media en minutos del período de latencia de la anafilaxia, mediante un test de ANOVA encontramos que existían diferencias estadísticamente significativas para los distintos agentes causales ( $p = 0,024$ ). (Figura 30). El tiempo medio fue superior para las anafilaxias causadas por el *Anisakis simplex* y el inferior fue para las anafilaxias debidas a picaduras de himenópteros.



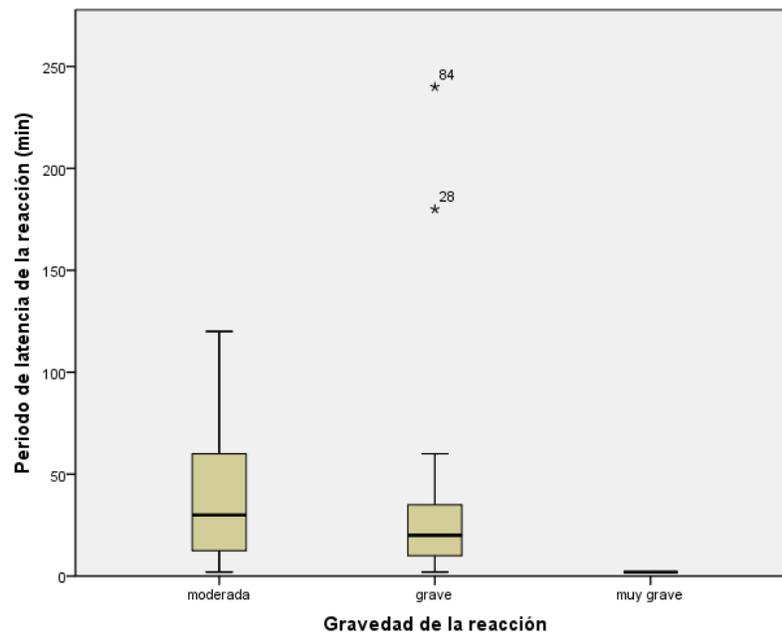
**Figura 30:** Tiempo de latencia de las reacciones anafilácticas y los agentes causales.

También, al comparar el período de latencia de la reacción según los grupos de agentes implicados y la gravedad de la anafilaxia, se observa que los himenópteros presentaban un menor período de latencia del inicio de los síntomas al compararlo con el resto de causas

y es en el único grupo donde se encuentra una reacción anafiláctica muy grave. (Ver tabla XXVI).

La tabla XXVII se muestra mediante un test de ANOVA el periodo de latencia más corto se observa en la reacción alérgica muy grave, seguida por las reacciones alérgicas de gravedad moderada. Este resultado no fue estadísticamente significativo.

En la figura 31 podemos observar el periodo de latencia de latencias de las anafilaxias según la gravedad.



**Figura 31:** *Período de latencia de las reacciones según la gravedad de la reacción. El paciente 28 tiene un periodo de latencia de 180 minutos y el número 84, de 240 minutos.*

**Tabla XXVI:** Distribución del período de latencia y la gravedad de la reacción según los agentes causales.

Grupo de agentes culpables	Período de latencia de la reacción (minutos)	Gravedad de todas las anafilaxias
Desconocidos	Desconocido	Moderadas: 8,8 % (5) Graves: 1,8 % (1)
Himenópteros	Mínimo: 2 Máximo: 20 Media: 9,25 DT = 6,798	Moderadas: 1,8 % (1) Graves: 10,5 % (6) Muy Grave: 1,8 % (1)
Alimentos	Mínimo: 2 Máximo: 60 Media: 26,41 DT = 23,794	Moderadas: 28,1 % (16) Graves: 1,8 % (1)
<i>Anisakis simplex</i>	Mínimo: 15 Máximo: 180 Media: 65,83 DT = 68,148	Moderadas: 5,3 % (3) Graves: 5,3 % (3)
Fármacos	Mínimo: 2 Máximo: 120 Media: 34,17 DT = 32,506	Moderadas: 21,1 % (12) Graves: 12,3 % (7)
Látex	Mínimo y máximo: 60	Grave: 1,8 % (1)
Total		Moderadas: 64,9 (37) Graves: 33,3 % (19) Muy Grave: 1,8 % (1)

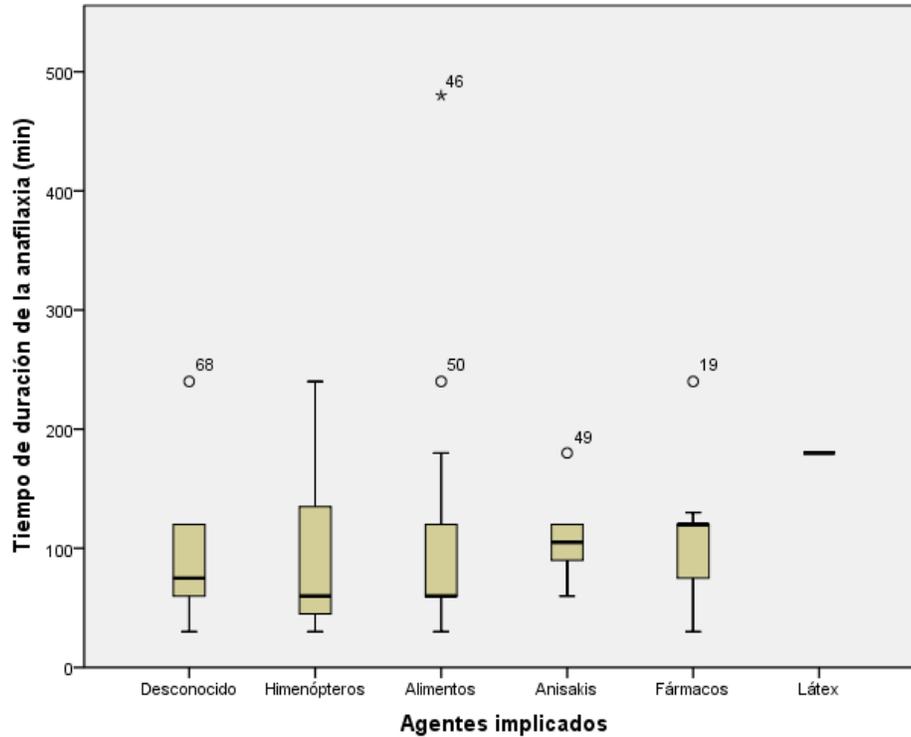
**Tabla XXVII:** Test de ANOVA comparando la gravedad de la reacción y el tiempo medio del periodo de latencia (minutos).

Periodo de latencia	N	Media	Desviación típica
Moderada	39	34,46	32,15
Grave	24	38,00	56,52
Muy grave	1	2	
Total	64	35,28	42,55

### ***DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS DURANTE EL EPISODIO ANAFILÁCTICO***

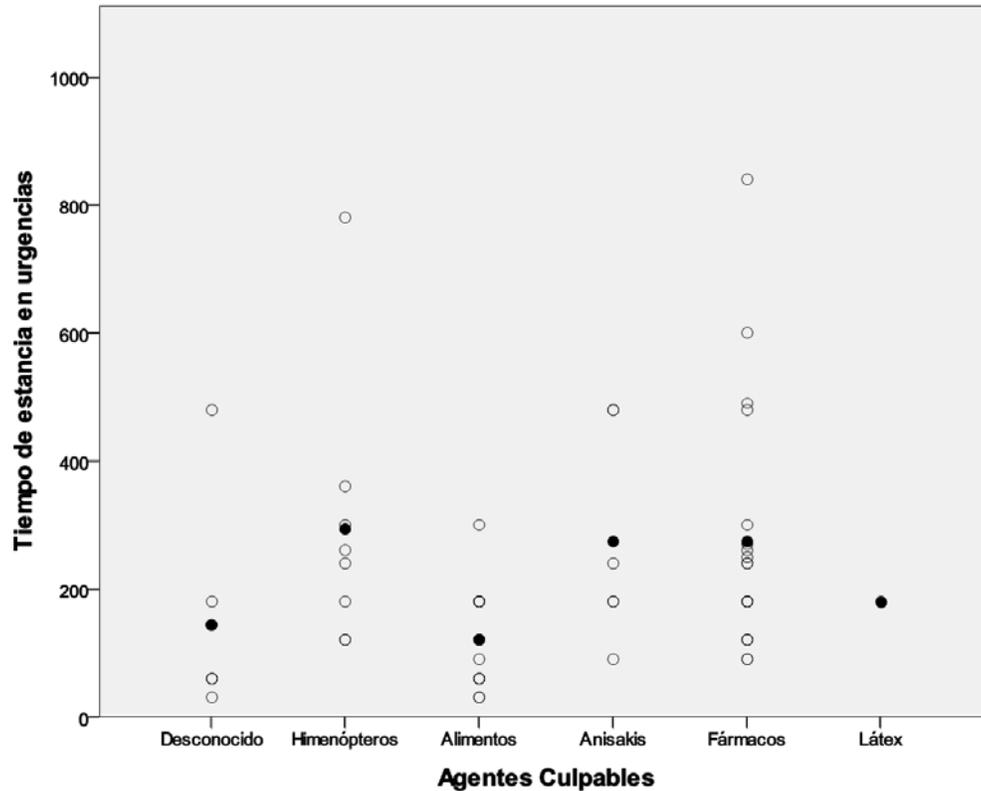
El tiempo medio de duración de los síntomas en las anafilaxias fue de 98,76 minutos, con un tiempo mínimo de 10 minutos y un tiempo máximo de duración de los síntomas de 480 minutos. (DT = 68,78).

En cuanto a la relación entre el tiempo medio de duración de la anafilaxia y los diferentes agentes etiológicos, podemos observar que los síntomas debidos a la anafilaxia por látex fueron más prolongados con respecto a los otros agentes. (Ver figura 32).



**Figura 32:** Duración media de los síntomas según la etiología. El paciente número 46 presentó sintomatología durante 480 minutos.

En la figura 33 se observa un diagrama de dispersión con los tiempos de estancia en urgencias de los pacientes, así como el tiempo medio en minutos (circulo negro), según la causa de anafilaxia. El mayor tiempo observación en Urgencias fue para las anafilaxias debidas a himenópteros y el menor tiempo fue para las causadas por los alimentos. Esta diferencia estuvo muy cerca de ser estadísticamente significativa ( $p = 0,053$ ).

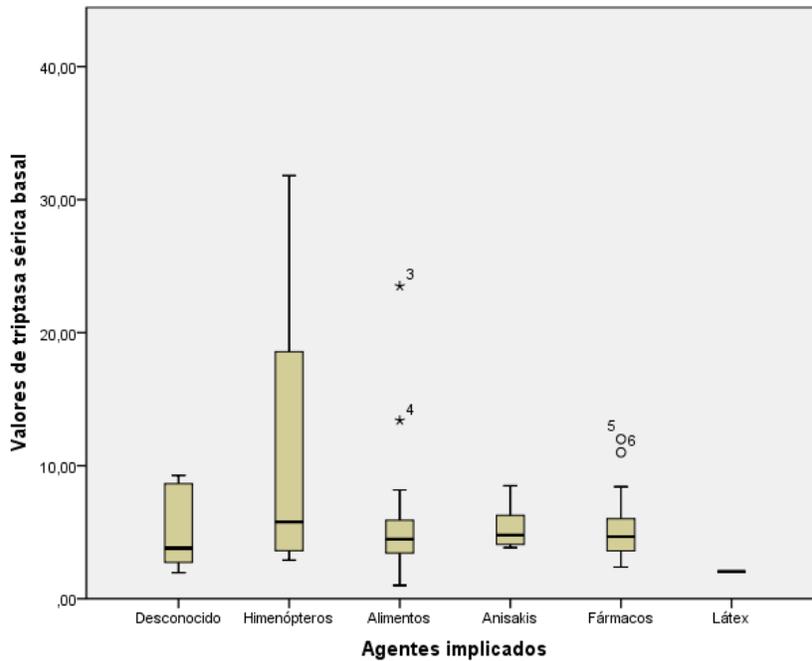


**Figura 33:** Tiempo de estancia en el Servicio de Urgencias según la etiología.

### **TRIPTASA SÉRICA BASAL**

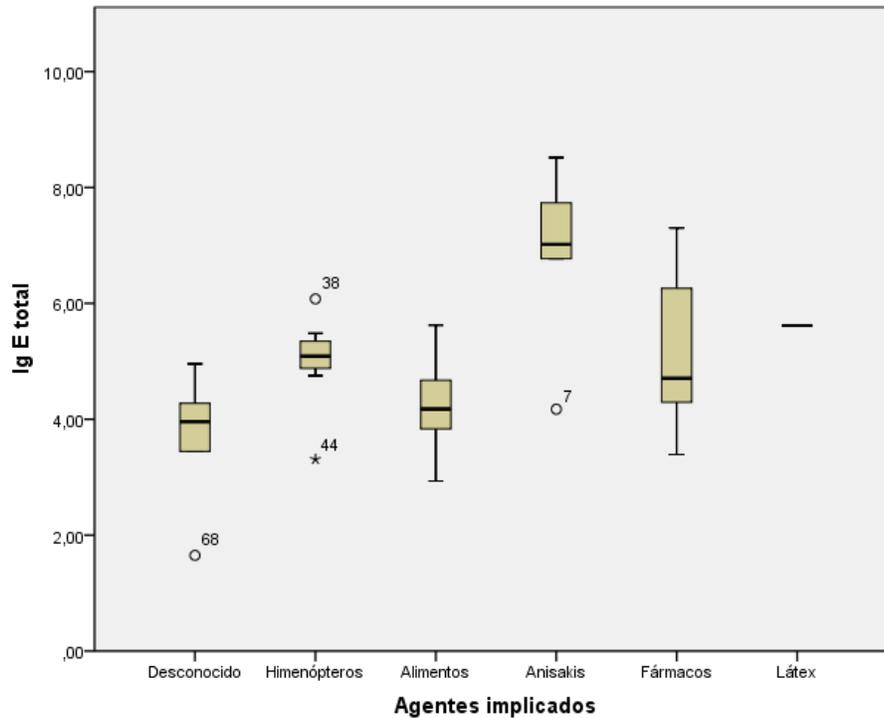
A todos los pacientes que asistieron a consulta se les realizó la extracción de triptasa sérica basal, obteniendo un valor medio de 6,34  $\mu\text{g/L}$ , con un valor mínimo de 1  $\mu\text{g/L}$  y máximo de 31,80  $\mu\text{g/L}$ . Cinco pacientes presentaron valores de triptasa mayores de 11,4  $\mu\text{g/L}$ , a estos pacientes se les realizó una segunda medición de la triptasa basal y dos de ellos persistieron con valores de triptasa elevados, por lo que se realizó una interconsulta al Servicio de Hematología en donde fueron posteriormente diagnosticados de mastocitosis sistémica.

En lo concerniente al valor medio de la triptasa sérica basal y los diferentes agentes causales de anafilaxia, se observaron valores más elevados en los episodios causados por himenópteros aunque la diferencia no llegó a tener significación estadística. Se realizó el test ANOVA y no se encontraron diferencias estadísticas significativas. (Figura 34).



**Figura 34:** Media de valores de triptasa sérica basal para todos los agentes etiológicos.

Acerca de los valores de IgE total para todos los agentes causales, se objetivaron niveles más elevados en los pacientes con anafilaxia causadas por *Anisakis simplex*, al compararlo mediante el test de ANOVA con el resto de los agentes causales, siendo la diferencia significativa ( $p = 0,000$ ) (Figura 35).



**Figura 35:** Media de valores de IgE total expresado en escala logarítmica.

## RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ESPECÍFICAS PARA CADA GRUPO ETIOLÓGICO

### ALIMENTOS

De todos los pacientes en los que se sospechaba una reacción de origen alimentario (17), el 59 % (10) eran hombres y el 53 % (9) adultos.

El 89 % (8) de la población infantil presentó anafilaxia secundaria a alimentos y el 62,5 % (5) de estos pacientes fueron menores de 5 años.

En la tabla XXVIII podemos observar los alimentos implicados en los episodios anafilácticos divididos por grupos. (Ver también el anexo 2).

**Tabla XXVIII:** Grupos de alimentos implicados en la anafilaxia.

Alimento	N	Porcentaje
Frutos secos	6	35
huevo	2	12
cefalópodos y crustáceos	2	12
LTP	3	18
Leche	1	6
Kiwi, soya y mostaza	3	17

LTP: Lipoproteínas de transferencia

El 37 % (7) de los pacientes presentaron algún síntoma digestivo, los síntomas predominantes fueron dolor (43 %) y náuseas (43 %).

A todos los pacientes se le realizaron pruebas cutáneas intraepidérmicas con una batería de alimentos; 14 (82 %) de estos pacientes presentaron un resultado positivo, mientras que en tres pacientes las pruebas fueron negativas.

Posteriormente, a todos los pacientes se les cuantificó el valor de la IgE específica para el agente sospechoso. El valor medio para IgE específica fue de 5,32 kUA/L, el valor mínimo fue de 0,02 y máximo de 29,7 kUA/L. (Ver tabla XXIX).

Al grupo de pacientes que presentó pruebas cutáneas negativas y en los que se sospechaba un alérgeno de origen alimentario (3) se les realizó un ISAC, dando como resultado positivo para LTP (n Jug r 2) en los tres casos (17,6 %).

### ***SÍNDROME LÁTEX-FRUTAS***

Una paciente diagnosticada previamente de anafilaxia por hipersensibilidad al látex presentó un nuevo episodio sin desencadenante específico pero, tras el estudio diagnóstico, se encontró hipersensibilidad al látex y frutas relacionadas. Se le realizó un ISAC con resultado positivo al Hev b 6. Reinterrogada, la paciente creía haber tomado zumo de alguna fruta tropical.

**Tabla XXIX:** Valores de IgE específica de cada paciente con anafilaxia de origen alimentario.

Alérgeno	Valor de IgE específica
Pulpo	0,02 kUA/L
Anacardo	0,34 kUA/L
Semillas de girasol	0,37 kUA/L
Anacardo	0,74 kUA/L
Nuez	1,39 kUA/L
Huevo	1,48 kUA/L
Camarón	1,49 kUA/L
Anacardo	1,73 kUA/L
Soja	2,72 kUA/L
Kiwi	6,14 kUA/L
Huevo	7,49 kUA/L
Leche	9,67 kUA/L
Mostaza	11,20 kUA/L
Pistacho	29,70 kUA/L

No se realizaron pruebas de provocación en este grupo de pacientes.

### **MEDICAMENTOS**

Los fármacos más frecuentemente implicados fueron los AINE y los antibióticos  $\beta$ -lactámicos con igual número de pacientes en cada caso (8). Todos los casos de antibióticos  $\beta$ -lactámicos fueron secundarios a la administración de amoxicilina (3) o amoxicilina/ácido

clavulánico (5). Los otros antibióticos implicados fueron ciprofloxacino y moxifloxacino. (Tabla XXXI y apéndice). Los AINE implicados en las anafilaxias fueron diclofenaco, ibuprofeno y ácido acetilsalicílico. (Tabla XXX).

Entre los antecedentes personales alérgicos de los pacientes que presentaron anafilaxias por AINE (8), un paciente estaba diagnosticado de asma, el resto de los pacientes no refirieron patología alérgica de base.

**Tabla XXX:** *Distribución de los medicamentos.*

Fármacos	N	Porcentajes
amoxicilina	3	5
Amoxicilina/ácido clavulánico	5	9
moxifloxacino	2	3,5
ciprofloxacino	1	1,8
ibuprofeno	5	8,8
diclofenaco	2	3,5
ácido acetilsalicílico	1	1,8
Total	19	33,4

En cuanto al período medio de latencia de la reacción para antibióticos y AINE, fue de 33,50 y 35 minutos respectivamente, sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa. (Ver tabla XXXI).

**Tabla XXXI:** *Período de latencia de la reacción para antibióticos y AINE.*

Fármacos	N	Media (minutos)	DT
Antibióticos	10	33,50	39,37
AINE	8	35,00	23,90

Se realizaron pruebas intraepidérmicas en el 63 % (12) de los sujetos con sospecha de hipersensibilidad a algún fármaco y en todos ellos fueron negativas.

Con respecto a las pruebas intradérmicas fueron realizadas en el 31 % (6) de los pacientes, siendo positivas en el 21 % (4) de ellos y en todos estos casos el medicamento implicado fue la amoxicilina. En los otros casos en que fueron realizadas las pruebas intradérmicas entre los medicamentos implicados estaban el ciprofloxacino y el moxifloxacino. La totalidad de la población con sensibilización a antibióticos eran adultos y el 87,5 % (7) eran mujeres.

En uno de los pacientes con sospecha de alergia a la amoxicilina y con unas pruebas cutáneas negativas se realizó una provocación oral controlada con placebo con el antibiótico, siendo esta positiva presentando angioedema en cara y sensación de dificultad respiratoria, sin desaturación, por lo que se le administró adrenalina intramuscular y corticoide por vía intravenosa.

Se les realizó IgE específica a todos los pacientes que presentaron reacción con amoxicilina (8), el valor medio fue de 0,34 kUA/L, con un valor mínimo de 0,02 kUA/L y

máximo de 0,84 kUA/L (DT = 0,28). En cinco de los pacientes los valores de IgE específica para amoxicilina fueron  $\geq 0.35$  kUA/L.

El 42 % (8) de los sujetos había presentado la reacción tras la administración de un AINE. El 87,5 % (7) eran adultos y el 75 % (6) varones. Únicamente se llevó a cabo una provocación oral con ibuprofeno controlada con placebo en una paciente pediátrica, que resultó positiva, presentando angioedema en párpados y mejillas, que cedió al administrársele corticoides y antihistamínicos orales.

### ***PICADURA DE HIMENÓPTEROS***

Ocho pacientes fueron diagnosticados de hipersensibilidad a la picadura de himenópteros, siete de ellos (87,5 %) eran hombres y todos fueron adultos. El principal síntoma cutáneo fue la urticaria (50 %), seguida del prurito (25 %), eritema (12,5 %) y prurito más eritema (12,5 %).

De los ocho pacientes que sufrieron anafilaxia por picadura de himenópteros, siete presentaron hipotensión arterial; de estos pacientes, el 42,9 % presentó urticaria, el 14,3 % eritema, el 28,6 % prurito, y el 14,3 % prurito más eritema.

Uno (12,5 %) de los pacientes se encontraba en tratamiento con IECA y presentó una reacción anafiláctica grave. Este paciente no recibió tratamiento con adrenalina durante

su estancia en el Servicio de Urgencias. Ningún paciente se encontraba en tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes al momento de la reacción.

Las pruebas intraepidérmicas se realizaron a cuatro (50 %) de los pacientes y fueron ellas todas negativas. Se realizaron pruebas intradérmicas en cuatro pacientes, siendo en todos los casos positivas.

Los valores medios de IgE específica fueron de 19,11 kUA/L, con un valor mínimo de 2,35 kUA/L y un valor máximo de 47,40 kUA/L (DT = 17,65).

Los valores medios de triptasa basal para estos pacientes fueron de 11,32  $\mu$ g/L, con un valor mínimo de 2,90  $\mu$ g/L y máximo de 31,80  $\mu$ g/L (DT = 12,34).

Dos pacientes presentaron niveles de triptasa basal mayores 11,40  $\mu$ g/L, se les realizó un control de estos, persistiendo los valores elevados por lo que fueron remitidos para valoración al Servicio de Hematología y diagnosticados posteriormente de mastocitosis sistémica. Estos pacientes durante su episodio anafiláctico presentaron una clínica cutánea consistente en eritema y prurito y eritema e hipotensión arterial.

De los 8 pacientes, cuatro (50 %) estaban sensibilizados al veneno de *Vespula*, tres (37,5 %) al de *Polistes* y un paciente (12,5 %) estaba sensibilizado al veneno de abeja.

### ***AGENTE ETIOLÓGICO DESCONOCIDO***

En seis de los pacientes estudiados no fue posible encontrar la causa de su episodio anafiláctico, el 83 % (5) de estos pacientes eran mujeres adultas. A todos ellos se les realizaron pruebas cutáneas intraepidérmicas con los aeroalérgenos y trofoalérgenos más comunes en nuestra región, además de los posibles sospechosos según la historia clínica del paciente (en la mitad de los pacientes el posible agente eran de origen alimentario, la otra mitad no pudo relacionar el episodio anafiláctico con un desencadenante específico) siendo todos negativos. Posteriormente a todos los pacientes se les realizó un InmunoCAP ISAC de IgE que resultó igualmente negativo.

El 83 % (5) de los pacientes no habían presentado episodios anafilácticos anteriores y el 66 % (4) presentaban atopia.

Ninguno de estos pacientes se encontraba en tratamiento con medicamentos  $\beta$ -bloqueantes o IECA en el momento de la reacción anafiláctica y todos negaron padecer de asma bronquial.

### ***ANISAKIS SIMPLEX***

Seis de los pacientes estaban sensibilizados al parásito del pescado *Anisakis simplex*, en cinco de ellos existía el antecedente de ingesta de pescado en las horas previas y un paciente no recordaba lo ingerido. El 50 % eran mujeres y todos fueron adultos.

A todos estos pacientes se les realizaron las pruebas intraepidérmicas que resultaron todas ellas positivas.

Los valores medios de IgE específica fueron de 82,05 kUA/L, con un valor mínimo de 1,80 kUA/L y un valor máximo mayor de 100 kUA/L





*DISCUSIÓN*



## DISCUSIÓN

En este estudio prospectivo se presentan todos los casos de anafilaxia atendidos durante el periodo del 1 de septiembre de 2011 al 31 agosto de 2012 en los Servicios de Urgencias de niños y adultos de los denominados Hospital Clínico y Hospital Virgen de la Vega, incluidos dentro del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, un hospital de tercer nivel.

A modo de resumen, se incluyeron 89 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión; sin embargo, de ellos un total de 32 (36 %) pacientes no asistió a la consulta alergológica a las que se les citó, de los cuales 20 (22 %) habían sido citados tanto por carta como telefónicamente; aun así no asistieron para realizarse el estudio alergológico; otros 7 (8 %) pacientes residían fuera de la provincia de Salamanca y 5 (6 %) consultaron a una consulta privada.

De este modo, la incidencia global fue de 25 por 100.000 habitantes en un año (en una población de 351.326 habitantes). Esta cifra es similar a la referida en estudios retrospectivos anteriores <sup>10,18,21,36,37</sup>, que oscilaron entre 0,064 y 60 casos por 100.000 habitantes años. En el estudio de Moro y cols <sup>35</sup>, realizado en un hospital de características equivalentes a las del nuestro y con criterios de inclusión similares, la cifra citada de

incidencia acumulada fue de 90 episodios de anafilaxia por cada 100.000 pacientes atendidos en urgencias, cifra algo más elevada que la nuestra, que fue de 60 casos por cada 100.000 pacientes. Sin embargo, en el estudio referido, el número de pacientes atendidos fue de 217.292 pacientes durante el periodo de tiempo en que se llevó a cabo su estudio, superior a los 148.712 asistidos en nuestro hospital, lo que puede haber incluido en la cifra final. En un estudio realizado en la provincia de Olmsted, Yocum y cols<sup>23</sup> encontraron un rango de 0,032 a 0,2 episodios por 1.000 personas año. La incidencia Decker y cols<sup>11</sup> en Rochester fue de 0,498 por 1.000 personas año. En estos dos últimos estudios las cifras fueron similares a las nuestras y a las citadas en la mayoría de los estudios internacionales<sup>18,110</sup>. Las diferencias entre las cifras de incidencia en los diferentes estudios pueden deberse, entre otras cosas, a las diferencias en los criterios de inclusión de los pacientes, ya que hasta hace poco no se han unificado la definición de anafilaxia y sus criterios diagnósticos.

Se ha descrito un aumento reciente en la incidencia de anafilaxia, principalmente en niños y adolescentes<sup>18</sup>, siendo los alimentos los desencadenantes más importantes<sup>21,282</sup>. Liew<sup>21</sup> mostró que tres de las siete muertes por episodios anafilácticos de origen alimentario ocurrieron en pacientes menores de 14 años. Además, Liew<sup>21</sup> en su estudio encontró que los varones menores de cinco años presentaban un porcentaje más alto de hospitalización por anafilaxia inducida por alimentos. El 89 % (8) de nuestra población infantil presentó anafilaxias desencadenadas por alimentos, y un 62,5 % (5) eran menores de 5 años.

En diversos estudios se ha descrito que la consulta por episodios anafilácticos en los Servicios de Urgencias predomina el sexo femenino. Así, Gelincik<sup>283</sup> encontró que el 80 %

de su población eran mujeres y, en el artículo Sheikh y cols.<sup>83</sup>, de los 2.251 pacientes el 56 % fueron mujeres. En nuestro estudio, la distribución por sexos en el total de la población estudiada fue similar, predominando discretamente el sexo masculino (51 % hombres y 49 % mujeres). No obstante, al considerar la población adulta por separado, el 54 % de los pacientes fueron mujeres. En el caso de la población pediátrica, el 73 % fueron varones; este hecho concuerda con otros trabajos realizados anteriormente sobre anafilaxia en edad infantil<sup>37,45,284,285</sup> en donde describen que los episodios anafilácticos en la edad infantil son más comunes en varones (con un porcentaje mínimo de 54,5 % y máximo de 77,63 %). También Liew y cols.<sup>21</sup> demostraron un número mayor de varones en las consultas de urgencias hasta los 15 años mientras que después de esta edad predominaron las mujeres. Las reacciones anafilácticas en la población pediátrica son más comunes en menores de cinco años<sup>37</sup>. En dos estudios australianos<sup>285,286</sup>, las edades medias encontradas fueron 2,4 y 3,8 años, respectivamente. En nuestro grupo, la edad media fue superior, con un valor de 5,4 años. Si bien, no sabemos la causa exacta del por qué la prevalencia de anafilaxia es mayor en varones menores de 5 años, puede ocurrir algo similar al asma infantil. Aunque no se conocen exactamente los mecanismos implicados, parece que el mayor grado de estrechamiento, la hipertonicidad muscular de las vías respiratorias, así como la mayor frecuencia de atopia en los varones durante la infancia, podrían explicar estas diferencias en el caso del asma<sup>287</sup>.

El 40 % de nuestra población refería algún antecedente de enfermedad alérgica y el 16,7 % de estos pacientes presentaba asma. En este estudio, los antecedentes personales de

enfermedades alérgicas se observaron principalmente entre los niños (67 %), siendo esta diferencia significativa respecto a los adultos (35 %)( $p=0,023$ ). González-Pérez y cols <sup>38</sup> confirmaron, en un estudio retrospectivo de una base de datos en el Reino Unido, que las personas con asma presentaban un mayor riesgo de desarrollar anafilaxia. Iribarren y cols <sup>288</sup> también encontraron que sus pacientes asmáticos tenían una incidencia 5,2 veces más alta de presentar choque anafiláctico que el resto de la población estudiada. En nuestro estudio, el 100 % (6) de los pacientes asmáticos presentó una reacción anafiláctica de gravedad moderada, sin que la presencia de asma se correlacionase con la gravedad de la reacción anafiláctica.

La atopia ha sido descrita como factor de riesgo para la anafilaxia debida a alimentos, látex, ejercicio o la anafilaxia idiopática <sup>23,289</sup>. En nuestro caso, los agentes causales de anafilaxia más frecuentes, dentro del grupo de pacientes atópicos, fueron los alimentos (56 %) seguidos por las anafilaxias idiopáticas (25 %). En nuestros pacientes no atópicos (72 %), sin embargo, las principales causas fueron los fármacos (41,5 %) y los himenópteros (19,5 %), sin ser estas diferencias estadísticamente significativas. En otro trabajo previo tampoco se encontró una asociación entre la atopia y el riesgo de anafilaxia por fármacos o picaduras de himenópteros <sup>8</sup>. La importancia de la atopia como factor de riesgo parece ser dependiente de varias variables, incluyendo el antígeno involucrado y la vía de administración <sup>96</sup>. En un estudio multicéntrico de alergia a la penicilina realizado por la Academia Americana de Alergología, no existió correlación entre la reactividad a la penicilina y una historia personal o familiar de atopia <sup>290</sup>. Se han encontrado resultados similares en relación con las anafilaxias causadas por la insulina, las picaduras de

himenópteros, y los relajantes musculares <sup>290</sup>. No está claro por qué los individuos atópicos presentan una mayor predisposición a la anafilaxia. Un aumento en los niveles de IgE no son suficientes para explicar este fenómeno y solamente una minoría de los pacientes atópicos son propensos a la anafilaxia.

El tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes es considerado como un factor de riesgo extrínseco de gravedad de la anafilaxia debido a que puede interferir con la acción compensatoria de liberación de adrenalina endógena así como con el tratamiento con adrenalina exógena <sup>101</sup>; en nuestro estudio, únicamente una paciente (1,1 %) recibía tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes en el momento del episodio anafiláctico. Su reacción fue clasificada como grave, pero no recibió tratamiento con adrenalina en el Servicio de Urgencias, por lo que se nos hace difícil valorar si los  $\beta$ -bloqueantes aumentaron el riesgo de gravedad de su anafilaxia.

En cuanto a los antecedentes de episodios anafilácticos previos, Tejedor y cols <sup>34</sup> encontraron que en el 67,58 % de los pacientes no había presentado episodios previos. En nuestra población esta cifra asciende hasta el 89 %. Estos valores son similares a los observados en el estudio de Serbes y cols <sup>37</sup> en el que en el 81,8 % de sus casos el episodio de anafilaxia analizado fue primer episodio anafiláctico.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, los síntomas cutáneos y de mucosas estuvieron presentes en toda nuestra población, siendo la urticaria el más predominante. Beyer y cols <sup>36</sup> encontraron en el 81,4 % de sus pacientes refirió alguna sintomatología cutánea y que

los síntomas referidos principalmente por niños y adultos jóvenes fueron la urticaria y el prurito. Dos estudios retrospectivos, el primero de ellos realizado en adultos <sup>283</sup> y el segundo en niños <sup>37</sup>, encontraron que el 56,6 % y el 79,4 %, respectivamente, de los pacientes presentaron manifestaciones clínicas cutáneas. En otro estudio <sup>34</sup>, las manifestaciones clínicas cutáneas estuvieron presentes en el 97,92 % de su población estudiada, cifra muy similar a la que hemos obtenido nosotros.

La frecuencia de manifestaciones respiratorias es variable en los diferentes estudios, con porcentajes que varían entre el 31 % y el 88,2 % <sup>11,34,36,38,291-293</sup>. En nuestra población, las manifestaciones respiratorias se constataron en el 81 % de los pacientes, estando presentes en el 93 % de los niños y en el 78 % de los adultos. Tejedor y cols <sup>34</sup> encontraron en su población un 56,85 % de síntomas respiratorios, un porcentaje bastante inferior al registrado en nuestro estudio, a pesar de seguir con unos criterios de inclusión similares a los nuestros; cabe decir que el estudio fue retrospectivo. En otro estudio retrospectivo, Beyer y cols <sup>36</sup> encontraron cifras más cercanas a las de nuestros pacientes, con clínica respiratoria en el 74,6 % de los casos, del 70 % en adultos y del 80 % en niños. Nuestras cifras en adultos fueron similares, pero en nuestra muestra observamos más síntomas respiratorios en la población infantil.

Las manifestaciones gastrointestinales fueron los síntomas menos comunes en nuestra población (31,5 %). Esto a pesar de que en el 91 % de los pacientes la vía de administración del agente sospechoso fue oral. Las principales manifestaciones fueron los

vómitos seguidos por el dolor abdominal. Beyer y cols <sup>36</sup> encontraron el mismo porcentaje de clínica digestiva en sus pacientes y los síntomas que refirieron más frecuentemente fueron las náuseas y los vómitos. Tejedor y cols <sup>34</sup> hallaron que el 41,37 % de su población describió alguna sintomatología digestiva. En su estudio, Moro y cols <sup>35</sup> encontraron manifestaciones digestivas en el 43,7 % de sus pacientes.

Otra manifestación importante fue la hipotensión arterial, presente en el 29 % de los pacientes, todos ellos adultos. Aunque en un estudio lo describen como uno de los síntomas más comunes junto a los cutáneos <sup>36</sup>, en otro <sup>11</sup>, realizado en una población similar, encuentran un porcentaje inferior al nuestro (12 %). En otra publicación <sup>34</sup>, los autores encontraron síntomas cardiovasculares en el 36,6 % de los sujetos. En otros estudios los porcentajes de manifestaciones cardiovasculares se sitúan entre un 10 y 41 % <sup>11,38,291-293</sup>. En nuestro estudio ningún paciente pediátrico presentó hipotensión arterial o refirió sensación de mareo, aunque esto también podría ser debido a que en muy pocos pacientes se realizó la medición de esta constante vital. El resultado es muy similar al encontrado en Nueva York por Huang y cols <sup>33</sup>, en donde, de 213 pacientes, las cifras tensionales fueron constatadas únicamente en un 12,5 % de los pacientes menores de tres años, pero en un 90 % de los pacientes mayores de tres años.

Se ha descrito que las reacciones bifásicas se producen entre el 1 y el 23 % de las reacciones anafilácticas <sup>205</sup>. En nuestro estudio ocurrieron en el 2,2 % de los casos y todas acontecieron en adultos. En el estudio de Gelincik y cols <sup>283</sup> ocurrieron en el 0,2 % de los

sujetos, y en el estudio de Huang y cols <sup>33</sup>, en el 1,4 % de los pacientes. Serbes y cols <sup>37</sup>, en su estudio retrospectivo de 10 años no encontraron ninguna reacción anafiláctica bifásica.

La clasificación de la gravedad de anafilaxia se realizó con base en los criterios de Ring y Behrendt <sup>265,266</sup>. De acuerdo con estos criterios, el 71 % de la población estudiada presentó una anafilaxia de gravedad moderada, un 28 % grave y sólo un 1 % muy grave. En el estudio de Tejedor y cols <sup>34</sup>, que utilizaron criterios de clasificación similares a los nuestros, encontraron una incidencia del 82 % para las reacciones moderadas y un 18 % para las graves, sin referir ningún episodio anafiláctico muy grave o mortal. En un Servicio de Urgencias Pediátrico de Nueva York <sup>33</sup> los autores describieron que el 52 % de sus casos fueron anafilaxias leves, el 41 % moderadas y un 7 % graves. En otro estudio <sup>36</sup>, en el que los autores utilizaron su propia clasificación de la gravedad, observaron que un 14 % de los pacientes tenía un nivel 1 de gravedad (síntomas únicamente respiratorios), un 25,4 % un nivel 2 de gravedad (síntomas cardiovasculares) y un 60,7 % un nivel 3 de gravedad (síntomas cardiovasculares y respiratorios). En este estudio, además, hubo dos reacciones mortales. En nuestro estudio, toda la población pediátrica presentó episodios de anafilaxia de gravedad moderada (15), mientras que en los adultos solo la presentó el 65 % (48), siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

## **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

En lo referente al tratamiento farmacológico recibido por los pacientes en el Servicio de Urgencias, al 98,9 % de nuestros pacientes se les administró algún tratamiento

farmacológico. Sólo un paciente no recibió medicación alguna porque al ser valorado por el personal médico se encontraba completamente asintomático, si bien el cuadro clínico que describió era totalmente compatible con una reacción anafiláctica, que había remitido de manera espontánea antes de acudir a urgencias.

La Organización Mundial de la Salud cataloga a la adrenalina como el medicamento de elección para el tratamiento de la anafilaxia<sup>6,10,233</sup>. Es el único medicamento que mejora la supervivencia en los pacientes debido a sus efectos vasoconstrictores en la mayoría de los órganos (a excepción del músculo estriado). Además, tiene la capacidad de prevenir y aliviar la obstrucción de las vías respiratorias causada por el edema de la mucosa, así como prevenir y aliviar la hipotensión arterial y el choque<sup>230,233</sup>. Sin embargo, existe una clara discrepancia entre la información que aportan las nuevas guías sobre el manejo de la anafilaxia y el uso real de adrenalina como medicamento de primera línea. Desafortunadamente, en nuestro estudio solo se administró adrenalina al 42 % (37) de la población, de los cuales el 84 % (31) eran adultos y el 16 % (6) niños ( $p = > 0,05$ ), lo que indica que existe un déficit en el diagnóstico y/o tratamiento de esta enfermedad, que ya ha sido descrito en varias otras ocasiones<sup>27,37,294</sup>. En el estudio de Huang y cols<sup>33</sup> en donde solo incluyeron pacientes hasta los 18 años, encontraron que al 79 % de sus pacientes se les había administrado adrenalina en el Servicio de Urgencias. Los autores refieren que este alto porcentaje posiblemente se deba a que el Servicio de Urgencias Pediátrico se encuentra muy unido al Servicio de Inmunoalergia y esto se ve reflejado en el manejo que de esta patología por parte de los pediatras. Sin embargo, en otros estudios, los porcentajes de uso de adrenalina son muy inferiores. Helbling y cols<sup>295</sup>

describieron que se les administró adrenalina al 47,9 % de sus pacientes. Orhan y cols<sup>296</sup> encontraron que únicamente el 32,2 % de sus pacientes recibió adrenalina como tratamiento durante el episodio anafiláctico. En otro estudio<sup>37</sup>, el porcentaje de utilización de adrenalina fue de un 52,2 %. En un trabajo procedente de Australia<sup>297</sup>, los autores encontraron que el 68,7 % de sus pacientes recibió adrenalina como tratamiento de su anafilaxia. Beyer y cols<sup>36</sup> también encontraron un bajo porcentaje de utilización de adrenalina por parte de los médicos del Servicio de Urgencias en Berlín, en donde solo la utilizaron como tratamiento en el 22,7 % de los casos.

El 81 % de los pacientes de nuestro estudio a los que se les administró adrenalina, recibió una sola dosis de adrenalina durante su estancia en Urgencias. En su estudio, Huang y cols<sup>33</sup> encontraron que el 92 % de los pacientes fueron tratados con adrenalina recibieron una única dosis y el 7 % dos dosis, con una relación entre el número de dosis y el de hospitalizaciones. En nuestro caso, solo un paciente fue hospitalizado en la Unidad de Cuidados Intensivos por continuar con cifras tensionales bajas a pesar del tratamiento instaurado en urgencias, allí solo recibió una dosis de adrenalina, pero en la Unidad de Cuidados Intensivos le fueron administradas dos más dosis. En nuestro estudio, independientemente de que la reacción anafiláctica fuera moderada, grave o muy grave la mayoría de los pacientes solo recibieron una sola dosis de adrenalina, lo que refuerza que existe un déficit en cuanto al tratamiento de las anafilaxias en nuestro Servicio de Urgencias.

En su estudio, Simons y cols en el 2001<sup>228</sup> demostraron la superioridad de la absorción de la adrenalina inyectada de forma intramuscular en la cara lateral del muslo frente a la

inyectada de forma subcutánea o intramuscular en el bíceps. La recomendaron como vía y sitio de elección en el tratamiento de primera línea de la anafilaxia, una enfermedad que puede ser potencialmente mortal, aspecto que fue ratificado por la Organización Mundial de Alergias (WAO) en sus guías de 2011 <sup>6</sup>. En nuestro estudio, el 78,3 % de la adrenalina administrada en el Servicio de Urgencias fue por vía subcutánea y únicamente en el 18,9 % se administró por vía intramuscular. A pesar de que la vía intravenosa solo está recomendada en casos de anafilaxias muy graves y con poca respuesta a varias dosis de adrenalina intramuscular, un paciente de nuestro estudio, que presentó una anafilaxia de gravedad moderada, recibió la adrenalina por esta vía, sin presentar complicaciones y sin precisar ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Los síntomas respiratorios en niños y adultos, seguidos por la hipotensión arterial en adultos fueron las manifestaciones clínicas que más indujeron al uso o administración de adrenalina en nuestra población. A la mayoría de los pacientes hipotensos se les administró adrenalina, en relación con los pacientes que no presentaban hipotensión arterial, siendo la diferencia estadísticamente significativa. En su artículo, Beyer y cols <sup>36</sup> describieron que fueron tratados con adrenalina el 29,6 % de los pacientes que presentaron sintomatología respiratoria y cardiovascular, el 13,3 % de los pacientes con síntomas únicamente cardiovasculares y el 9,8 % de los pacientes con solo síntomas respiratorios.

A pesar de que se recomienda la rápida administración de adrenalina antes que cualquier otro tipo de tratamiento <sup>6,236,244-246</sup> ésta solo fue administrada en el 42 % de nuestros casos, como se ha comentado. Como era de esperar, la frecuencia de utilización fue

superior en los casos graves de anafilaxia (56 %), pero, aun así, hay que destacar que no fue administrada en el 65 % de las reacciones moderadas. Este resultado es similar al presentado por Beyer<sup>36</sup> en cuyo estudio la adrenalina fue administrada en la mayoría de las reacciones graves, pero con menor frecuencia en las reacciones de moderada gravedad. Tejedor y cols<sup>34</sup> también encontraron una mayor administración y dosis de adrenalina en pacientes con reacciones alérgicas graves.

En nuestra población, los antihistamínicos H1 (88 %) y los corticoides (85,4 %) fueron los medicamentos más utilizados en el Servicio de Urgencias como tratamiento de los episodios anafilácticos. Algo similar ocurrió en Nueva York<sup>33</sup>, donde los antihistamínicos H1 fueron usados en el 92 % de los pacientes y los corticoides en el 89 %. Serbes y cols<sup>37</sup> encontraron un 95,4 % de pacientes tratados con antihistamínicos y un 93 % con corticoides. En el estudio de Beyer y cols<sup>36</sup> los autores encontraron que los corticoides fueron usados en el 96,6 % de los pacientes y los antihistamínicos fueron administrados con menor frecuencia (82 %). En otro trabajo<sup>298</sup>, los autores describieron que el 91 % de toda su población recibió antihistamínicos y el 81 % corticoides como tratamiento del episodio anafiláctico. Así pues, y tal como indican todos los datos anteriores, en la mayoría de centros asistenciales los medicamentos que se utilizan principalmente como tratamiento del episodio anafiláctico independientemente de la gravedad de la reacción son los antihistamínicos y corticoides, a pesar de que no hay estudios controlados con placebo que avalen su eficacia como tratamiento en esta enfermedad<sup>6</sup>.

En la última actualización de las guías de evaluación y manejo de la anafilaxia <sup>49</sup> las recomendaciones para la prevención y el tratamiento de un nuevo episodio anafiláctico en el momento del alta hospitalaria en todos los pacientes deben ser:

1. Adrenalina autoinyectable o adrenalina en ampolla precargada.

En nuestro caso, únicamente se le recetó adrenalina precargada al 5,6 % (6) de los pacientes y todos fueron adultos. En otros estudios, los porcentajes de prescripción de adrenalina varían entre un 8,1 y un 63 % <sup>33,37,237,283,298,299</sup>. En su estudio realizado en población infantil, Huang y cols <sup>33</sup> observaron un 63 % de prescripción de adrenalina precargada al alta; como se ha mencionado, en este estudio se describe un estrecho vínculo entre el Servicio de Urgencias Pediátricas y el Servicio de Alergia, que se refleja en la educación del personal de urgencias.

2. Un plan escrito y personalizado.

Al 100 % de la población infantil y al 45 % de la población adulta se les realizó alguna recomendación sobre cómo evitar al posible agente desencadenante de la anafilaxia y cómo reconocer los signos de alarma. Solo al 4 % de nuestros pacientes se le indicó en su informe de alta la evitación del posible agente causal.

3. Enfatizar sobre la importancia de un estudio alergológico.

Es aspecto se concreta en la remisión de los pacientes directamente desde el Servicio de Urgencias a la consulta especializada. En nuestro caso, solo el 52 % (46) de los pacientes fueron enviados al Servicio de Inmunoalergia. La cifra fue mucho

más baja si se considera únicamente la población pediátrica, donde sólo se remitió para estudio al 9 %. En sus estudios, otros autores como Rudders y cols y Banerji y cols <sup>237,298</sup> describen que el 18 % y el 22 % de los pacientes, respectivamente, fueron remitidos a valoración especializada desde el Servicio de Urgencias.

A pesar de que los antihistamínicos y corticoides figuran como fármacos de segunda línea en el manejo de la anafilaxia <sup>6</sup> y no forman parte del protocolo de prevención y manejo de un nuevo episodio, los antihistamínicos H1 y la combinación de corticoides y antihistamínicos H1 fueron prescritos al alta en el 46 % y 42 % de nuestros pacientes, respectivamente.

Los datos anteriores, en relación con el manejo de la anafilaxia en Urgencias ponen de manifiesto la necesidad de educar o formar a los médicos de urgencias sobre la importancia de entregar al alta instrucciones sobre la prevención y tratamiento de un nuevo episodio, ya que la anafilaxia es una enfermedad potencialmente mortal. Así mismo, apoya la importancia de la comunicación o relación entre las diferentes especialidades en el hospital para que los pacientes sean derivados a una Unidad de Alergología y estudiados adecuadamente.

Los agentes etiológicos sospechados en la consulta al Servicio de Urgencias fueron, en primer lugar, los alimentos (43 %), seguidos por los fármacos (34 %), y, a continuación, los de etiología desconocida (13,5 %). Además hubo una posible reacción a inmunoterapia específica y ocho reacciones debidas a picadura de himenópteros. En su estudio, Moro y

cols <sup>35</sup>, encontraron que los principales agentes sospechados en la consulta de urgencias en la ciudad de Alcorcón fueron los alimentos (28,6 %), seguidos por los medicamentos (28,2 %) las anafilaxias idiopáticas (27, 2%), el *Anisakis simplex* (10,8 %) y, por último, las picaduras de himenópteros (3,3 %).

## ESTUDIO ALERGOLÓGICO

Como se ha comentado anteriormente, solo el 64 % (57) de los pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias asistieron posteriormente al Servicio de Inmunoalergia. De los cuales el 61 % (35) fueron remitidos desde el Servicio de Urgencias y asistieron a solicitar la consulta especializada y 39 % (22) fueron citados telefónicamente con motivo del presente estudio. Este bajo porcentaje en la consulta puede estar directamente relacionado, en primer lugar, con el bajo porcentaje de remisión de pacientes desde los Servicios de Urgencias de adultos y, especialmente, en niños; y, en segundo lugar, por la falta de información y educación en urgencias sobre la importancia de diagnosticar y, así, poder evitar nuevos episodios anafilácticos.

**Tabla XXXII:** Distribución de anafilaxia según las causas y la edad.

Agentes Etiológicos	Niños	Adultos	Total
Fármacos	1 11,1 %	18 37,5 %	19 33,3 %
Alimentos	8 89 %	9 18,8 %	17 29,8 %
Himenópteros	0	8 16,7 %	8 14 %
<i>Anisakis</i>	0	6 12,5 %	6 10,5 %
Desconocidos	0	6 12,5 %	6 10,5 %
Látex	0	1 2,1 %	1 1,8 %
<b>Total</b>	9 100 %	48 100 %	57 100 %

## MEDICAMENTOS

Tras el estudio alergológico, los principales agentes causantes de anafilaxia en toda nuestra población fueron los fármacos (33 %), principalmente en la población adulta (95 %). Los fármacos más frecuentemente implicados fueron los  $\beta$ -lactámicos y los AINE, con igual número de pacientes sensibilizados (8) en cada grupo, seguidos por las quinolonas (3). Todas las reacciones producidas por los  $\beta$ -lactámicos fueron causadas por la

amoxicilina o la combinación de amoxicilina con ácido clavulánico. El AINE más común fue el ibuprofeno (5). Liew y cols<sup>21</sup> demostraron que, en Australia, los ingresos y las muertes causadas por reacciones anafilácticas debidas a fármacos eran los más frecuentes. En ese estudio, en el 20 % de las muertes se confirmó el medicamento implicado, siendo los AINE y los antibióticos los responsables del 5 y el 24 % de las muertes, respectivamente; sin embargo, en la mayoría de los casos no se pudo identificar el fármaco culpable (38 %). Brown y cols<sup>25</sup> encontraron también que la principal causa de anafilaxia en su población fueron los fármacos (28 %), principalmente los  $\beta$ -lactámicos, seguidos por los AINE. Beyer y cols<sup>36</sup> encontraron que los fármacos (29 %) eran los segundos agentes causales de anafilaxia después de los alimentos, siendo los principales los AINE (47,7 %), seguidos por los antibióticos (22,1 %). Tejedor y cols.<sup>34</sup>, en España, encontraron también a los medicamentos como la segunda causa de anafilaxia, y, dentro de estos, en primer lugar se encontraban los AINE y en segundo los antibióticos  $\beta$ -lactámicos.

Aunque dentro de los AINE los fármacos más implicados en las reacciones anafilácticas han sido las pirazolonas<sup>300,301</sup>, también se han descrito con muchos otros AINE, principalmente diclofenaco, y, con menos frecuencia, con paracetamol, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, ketorolaco, indometacina, sulindac, naproxeno, piroxicam y celecoxib<sup>302</sup>. En nuestro caso el principal AINE implicado fue el ibuprofeno, seguido por el diclofenaco y, con menor frecuencia, el ácido acetilsalicílico.

En varios estudios<sup>34-36,303</sup>, los antibióticos que fueron responsables de la mayoría de los episodios informados de anafilaxia fueron los  $\beta$ -lactámicos y las fluoroquinolonas. Clásicamente, la penicilina ha sido la causa más común de las reacciones alérgicas por

fármacos. Sin embargo, dentro de los antibióticos esta ha sido desplazada, en las últimas décadas, por la amoxicilina y, más recientemente, por la amoxicilina-clavulánico<sup>303,304</sup>. En los últimos años, además, se está observando un aumento de la incidencia de reacciones a fluoroquinolonas<sup>303</sup>.

## **ALIMENTOS**

Nuestra segunda causa de anafilaxia fueron los alimentos (30 %), que, a su vez supusieron la primera causa de anafilaxia en la población infantil (89 %), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Los alimentos más frecuentemente implicados fueron los frutos secos (35 %), seguidos por las LTP (18 %). Huang y cols<sup>33</sup>, en su ya citado estudio en población infantil, describió a los alimentos como la primera causa de anafilaxia (71 %), siendo los frutos secos el grupo de alimentos que desencadenó más reacciones (cacahuete 20 % y nueces 20 %). En el estudio de Liew y cols<sup>21</sup> los alimentos fueron la cuarta causa de muerte por anafilaxia en Australia (6 %), suponiendo los cacahuetes el 43 % de estos alimentos. Gelincik y cols<sup>283</sup> hallaron a los alimentos como la tercera causa de anafilaxia en su estudio en población adulta (1,6 %), siendo los más predominantes el huevo de gallina y las nueces. Al igual que en nuestro estudio, Serbes y cols<sup>37</sup> describieron a los alimentos como la primera causa de anafilaxia en su población infantil (27,3 %), siendo los principales las frutas seguidas de los frutos secos. Moro y cols<sup>35</sup> encontraron a los alimentos como los principales causantes de anafilaxia (28,6 %) en su población global,

con predominio de la hipersensibilidad a la leche de vaca y al huevo de gallina en el grupo de población de 0 – 4 años. En el estudio de Beyer y cols <sup>36</sup>, los alimentos también fueron la principal causa de episodios anafilácticos en niños y adultos (46,2 %) y el alimento más común fue la nuez, seguida por las almendras. En varios estudios más, como el de Banerji y cols <sup>298</sup> y el de Rudders y cols <sup>237</sup>, los cacahuets y las nueces fueron los principales agentes causantes de los episodios de anafilaxia. Brown y cols <sup>25</sup> encontraron que los alimentos ocupaban el tercer lugar entre sus causas de anafilaxia (17 %), y entre los alimentos causales se incluían pescado y marisco y nueces. También en el estudio de Tejedor y cols <sup>34</sup> los primeros causantes de anafilaxia fueron los alimentos y entre ellos los más importantes fueron los pescados (17,5 %), seguidos de los crustáceos (16 %) y nueces y semillas (14 %).

Como se observa, el espectro de alimentos que causan anafilaxia varía entre países, aunque el cacahuete, las nueces y los crustáceos se encuentran entre las causas más frecuentes en Australia, Estados Unidos, Alemania y España <sup>21,33,34,36</sup>.

Sin embargo, hay informes que relatan el aumento de anafilaxias con una amplia cantidad de alimentos en donde se incluyen las frutas y otros alimentos que no se habían asociado previamente con anafilaxia. En su estudio, Asero y cols <sup>53</sup> notificaron un 5 % de anafilaxias causadas por LTP. En nuestro estudio, más reciente, el 18 % de las reacciones debidas a alimentos fueron debidas a una LTP de la nuez.

## **PICADURA DE HIMENÓPTEROS**

La tercera causa de anafilaxia en nuestros pacientes fue la picadura de himenópteros (14 %), que ocurrieron todas ellas en varones adultos. Moro y cols<sup>35</sup> solo encontraron un 3,3 % de anafilaxias debidas a veneno de insectos. Esto probablemente se encuentre en relación con el predominio de población urbana en su estudio, en comparación con el nuestro, con más población en el área rural. En Estambul se ha descrito un porcentaje de anafilaxia del 20,5 % en niños<sup>37</sup> y del 5,4 % en adultos<sup>283</sup>. Porcentajes más parecidos a los de nuestra serie fueron encontrados en Australia por Liew y Brown<sup>21,25</sup> donde un 18 % y 17,5 % de las anafilaxias en adultos y niños, respectivamente, eran debidas a picaduras de himenópteros. Un estudio alemán<sup>36</sup> halló que las anafilaxias por himenópteros ocurrían en el 20,4 % de los adultos y el 7,7 % de los niños. Una publicación americana<sup>11</sup> encontró un 18,5 % de anafilaxias debidas a picaduras de insectos. Ruëff y cols<sup>105</sup> encontraron, en su estudio, al igual que nosotros, un mayor porcentaje en varones en las anafilaxias debidas a la picadura de himenópteros.

Los síntomas cutáneos pueden estar ausentes o no ser reconocidos en aproximadamente 20 % de los pacientes con episodios anafilácticos<sup>39</sup> y la ausencia de urticaria puede ser un hallazgo en el choque anafiláctico<sup>185</sup>, principalmente en pacientes con mastocitosis sistémica<sup>305,306</sup>. Esto ha sido corroborado en un estudio<sup>307</sup> retrospectivo de 140 pacientes con historia de reacción sistémica tras la picadura de himenópteros, en el que 23 (16 %) de los individuos mostraron niveles elevados de triptasa sérica basal, siendo

diagnosticados posteriormente de mastocitosis. En estos pacientes se examinaron las manifestaciones clínicas de las reacciones que habían presentado y los autores concluyeron que solo el eritema o la ausencia de síntomas cutáneos durante la anafilaxia era el rasgo característico de los pacientes con mastocitosis sistémica. En nuestro estudio, los dos pacientes que presentaron niveles elevados de triptasa sérica basal y que posteriormente fueron diagnosticados de mastocitosis presentaron como clínica cutánea eritema en un caso, prurito y eritema en el otro.

Se ha relacionado el tratamiento con IECA con un mayor riesgo de anafilaxias graves por himenópteros, ya que pueden contribuir a la hipovolemia y la hipotensión<sup>109</sup>. En nuestro estudio, solo un paciente de los que sufrió una picadura por himenóptero estaba en tratamiento con IECA en el momento de su episodio anafiláctico; su reacción fue clasificada como grave y fue tratado en urgencias con corticoides, antihistamínicos y líquidos con buena respuesta.

En nuestro estudio, dos pacientes que sufrieron anafilaxia por picadura de himenópteros presentaron niveles elevados de triptasa sérica basal y uno de ellos presentó el único episodio anafiláctico calificado como muy grave. Ambos pacientes fueron posteriormente diagnosticados de mastocitosis sistémica. Ruëff y cols<sup>105</sup> han descrito la asociación entre los niveles elevados de triptasa sérica basal (mayores de 11,4 µg/L) y el riesgo de anafilaxia por picadura de abejas o avispa. El aumento de los valores de la triptasa sérica basal supone un aumento del número o la actividad de los mastocitos y pueden ser encontrados en pacientes con otras patologías que involucran las células mastocitarias como la urticaria crónica, tumores mieloides, síndromes mielodisplásicos o síndrome de

activación mastocitaria. Ya que la mastocitosis sistémica se ha establecido como un factor de riesgo para las reacciones alérgicas graves, un incremento en los niveles de triptasa sérica basal también podría indicar que existe un riesgo alto de mastocitosis<sup>129,308</sup>.

## ***ANISAKIS SIMPLEX***

La cuarta causa de anafilaxia en nuestra población fue el parásito *Anisakis simplex* (10,5 %). Al igual que en los himenópteros, todos los pacientes fueron adultos. Llama la atención que este subtipo de anafilaxia solo se ha descrito prácticamente en series españolas, lo cual se podría traducir en una determinada distribución geográfica. Habría que ver si se trata de una mayor incidencia real o si se trata de un sesgo de publicación. Si fuera por una mayor incidencia, esto posiblemente sea debido a los hábitos alimenticios, al igual que ocurre en países como Japón<sup>309</sup>. Este porcentaje fue muy similar al encontrado en los estudios españoles de Tejedor y cols. y Moro y cols.<sup>34,35</sup> del 11,31 % y 10,8 %, respectivamente. Otros autores, también españoles<sup>310</sup>, han descrito episodios anafilácticos relacionados con *Anisakis*. También se ha observado que la sensibilización al *Anisakis simplex* aumenta con la edad<sup>311</sup>.

## AGENTE ETIOLÓGICO DESCONOCIDO

La anafilaxia idiopática es un diagnóstico de exclusión. En nuestros pacientes no encontramos ningún rasgo característico en la historia clínica o el examen físico que los distinguiera de los otros episodios anafilácticos causados por otros agentes desencadenantes. Se han propuesto múltiples teorías acerca de la fisiopatología de la anafilaxia idiopática, pero ninguna ha podido explicar por qué estos pacientes experimentan episodios de liberación de mediadores de mastocitos y basófilos<sup>67,180</sup>. El porcentaje de anafilaxia idiopática en nuestra serie fue del 10,5 % siendo un 83 % mujeres. En las distintas series este porcentaje varió desde el 1,4 hasta el 32 %<sup>11,21,23,34-37,283</sup>. Estos porcentajes son elevados, considerando la posibilidad de que ocurra nuevamente otro episodio anafiláctico. El 66 % (4) de estos pacientes eran atópicos; este factor de riesgo para anafilaxias idiopáticas causadas por ingestión del alérgeno ya ha sido descrita anteriormente<sup>20,74</sup>. Para el 83 % (5) de estos pacientes era el primer episodio anafiláctico. Es de recalcar que en estos pacientes el InmunoCAP ISAC no resultó de utilidad para aclarar su diagnóstico etiológico.

## **SÍNDROME LÁTEX-FRUTAS**

El látex ha sido descrito como una causa poco frecuente de anafilaxia <sup>292</sup>. El 2% (1) de nuestra población presentó anafilaxia por látex. En otros estudios el porcentaje de anafilaxia varía entre 0,4 y 0,9% <sup>34-36</sup>. Se ha descrito que las personas atópicas tienen más riesgo de sufrir episodios anafilácticos desencadenados por el látex <sup>20</sup> (como nuestra paciente). El episodio de nuestra paciente fue desencadenado por la ingestión de una fruta tropical. La reactividad cruzada entre el látex y los alimentos es común <sup>312-314</sup>. El espectro de las reacciones clínicas a los alimentos es muy amplio. La proporción de reacciones anafilácticas causadas por alimentos en pacientes alérgicos al látex puede variar desde menos de un 5% <sup>315</sup> hasta un 50% <sup>312</sup>. Las frutas principalmente implicadas en las reacciones anafilácticas son el plátano, la castaña, el kiwi, el aguacate, pero otros alimentos como el tomate o la papaya también pueden ser causantes de anafilaxias <sup>312,314</sup>. La proteína Hev b 6 que fue positiva en nuestra paciente, es una proheveína que pertenece a la familia de las quitinasas. Su secuencia muestra más de un 50 % de similitud con las quitinasas de frutas como el plátano, aguacate, castaña, causando el síndrome látex-frutas <sup>316</sup>.

Al comparar los diferentes grupos de agentes etiológicos encontramos que la anafilaxia se desarrolló más rápidamente después de la exposición a la picadura de himenópteros, seguida por los alimentos y fármacos. Los tiempos medios más cortos fueron para los himenópteros y alimentos, siendo de 9,25 y 26,41 minutos, respectivamente. Silva y cols

<sup>285</sup> encontraron que la anafilaxia desencadenada por alimentos se desarrollaba más rápidamente que la causadas por fármacos o himenópteros, en su población pediátrica. En otro estudio <sup>283</sup> los autores observaron que, independientemente del factor desencadenante, los síntomas se desarrollaron en la mayoría de los pacientes antes de la primera hora. Igualmente, Helbling y cols <sup>295</sup> describieron que, en la mayoría de sus pacientes (89,3 %), los síntomas se iniciaron en la primera hora después de la exposición al agente desencadenante. Serbes y cols <sup>37</sup> describieron que la media de tiempo para todas sus reacciones anafilácticas fue de 12,5 minutos (mínimo de dos minutos y máximo de 360 minutos). El tiempo de duración medio de los síntomas en nuestros pacientes fue de 98,76 minutos, con un tiempo mínimo de 10 minutos y un máximo de 480 minutos. Este tiempo máximo de duración de la sintomatología se observó en el grupo de las anafilaxias desencadenadas por alimentos. Serbes y cols <sup>37</sup>, encontraron un tiempo medio de los síntomas de 90,1 minutos, muy similar al nuestro, con un mínimo de 30 y máximo de 240 minutos. Y al igual que en nuestro estudio, la duración más larga de los síntomas correspondió al grupo de las anafilaxias debidas por alimentos.

La limitación principal de nuestro estudio ha sido el número bajo de pacientes que acudió a la consulta alergológica, a pesar de ser citados en varias ocasiones. Esto demuestra la necesidad de educación del paciente desde el Servicio de Urgencias. Aunque esto puede haber afectado en alguna manera los datos referentes al estudio etiológico, el resto de datos están recogidos para todos los individuos de la muestra.

Otra limitación es que, a pesar de que la anafilaxia es una enfermedad potencialmente mortal, muchos pacientes son atendidos en el Centro de Salud más cercano donde son tratados pero no remitidos al Hospital para continuar en observación las horas recomendadas en la literatura, por lo que este estudio no aclara del todo la epidemiología de anafilaxia en nuestra área, ya que algunos pacientes pueden no acudir al Servicio de Urgencias del Hospital.

Otra posible limitación del estudio es probablemente el corto periodo de tiempo de análisis (un año) si se compara con otros estudios poblacionales (de hasta 10 años en algunos trabajos publicados)<sup>21,37</sup>. No obstante, resulta un periodo de tiempo razonable dado el volumen de urgencias atendidas en el hospital a lo largo de un año.

Sin embargo, cabe destacar que es el primer estudio sobre anafilaxia prospectivo, en el que se evaluó al paciente desde que presentó el episodio anafiláctico y fue atendido en urgencias hasta realizarle un diagnóstico alergológico adecuado.

En resumen, en el presente estudio hemos analizado la incidencia de anafilaxia en un Hospital de tercer nivel de complejidad recogida de modo prospectivo a lo largo de 12 meses consecutivos, que ha sido comparable con otros países europeos; también hemos analizado los principales agentes etiológicos, habiendo sido los alimentos la principal causa de anafilaxia en la población infantil y los fármacos en los adultos.

Cabe destacar la baja frecuencia del uso de adrenalina durante los episodios anafilácticos en urgencias y el escaso número de recetas de adrenalina precargada al momento del

alta, lo que revela la necesidad de aplicar las guías de manejo de la anafilaxia en el Servicio de Urgencias por parte del personal médico asistencial.



***CONCLUSIONES***



## CONCLUSIONES

1. La incidencia de anafilaxia en urgencias a lo largo de un año en nuestra población fue de 25 por 100.000 habitantes, que es similar a la descrita en otras poblaciones parecidas.
2. Las características clínicas de los episodios de anafilaxia recogidos en nuestro estudio fueron similares a las descritas para otras poblaciones, con predominio de los síntomas cutáneos, seguidos por los respiratorios y cardiovasculares. En cuanto a la gravedad de las reacciones, el mayor porcentaje de las reacciones anafilácticas correspondió a reacciones de gravedad moderada.
3. La frecuencia de anafilaxia en la población adulta resultó superior a la de la población infantil. Asimismo, hubo diferencias significativas en cuanto a la gravedad: en la población infantil todas las anafilaxias fueron de gravedad moderada. En cuanto al sexo la anafilaxia fue más prevalente en niños varones y en mujeres mayores de 14 años.

4. Los agentes etiológicos desencadenantes de anafilaxia fueron distintos en niños y adultos. Así, en la población infantil los principales agentes etiológicos fueron los alimentos, seguidos por los medicamentos. En la población adulta los agentes más frecuentes fueron, en primer lugar, los fármacos, entre ellos los AINE y los  $\beta$ -lactámicos en igual proporción; en segundo lugar los alimentos y en tercer lugar las picaduras de himenópteros. Cabe destacar que no se registró ningún caso de anafilaxia por picadura de himenópteros en la población infantil.
  
5. El manejo que recibieron los en el Servicio de Urgencias no es el adecuado, ya que se observó un bajo porcentaje de utilización de adrenalina, a pesar de ser el medicamento de elección, indicado en todas las guías de tratamiento de la anafilaxia.
  
6. El manejo al alta del paciente tampoco resultó muy apropiado, puesto que se prescribió adrenalina precargada a un bajo porcentaje de pacientes (5,6 %) y se observó una insuficiente derivación a los servicios de Alergología para el estudio etiológico. Nuevamente se detectaron diferencias entre la población infantil (9 %) y la adulta (91 %) en cuanto a la realización de la interconsulta al Servicio de Alergología desde urgencias.





# *APÉNDICES*



# APÉNDICES

## CUESTIONARIO PARA LA RECOGIDA DE DATOS DE LOS PACIENTES

### 1. DATOS BÁSICOS DE LOS PACIENTES

Nombre:

Edad:

Zona de residencia:

Fecha de la atención en Urgencias:

Sexo: M \_\_\_\_ F \_\_\_\_

### 2. ANTECEDENTES PERSONALES DE ALERGIAS

Rinoconjuntivitis \_\_\_\_ Asma \_\_\_\_ Dermatitis atópica \_\_\_\_ Urticaria \_\_\_\_

Hipersensibilidad a: Medicamentos \_\_\_\_ Alimentos \_\_\_\_ Anisakis \_\_\_\_ Látex \_\_\_\_

Venenos de insectos \_\_\_\_ Otros \_\_\_\_

### 3. TRATAMIENTO CON $\beta$ -BLOQUEANTES DURANTE EL EPISODIO

Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_

### 4. ANTECEDENTES FAMILIARES

Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Asma \_\_\_\_ Rinoconjuntivitis \_\_\_\_ Dermatitis atópica \_\_\_\_ Alergia alimentaria \_\_\_\_

Hipersensibilidad a: Fármacos \_\_\_\_ Himenópteros \_\_\_\_

5. **ANTECEDENTES PREVIOS DE ANAFILAXIA**

Si: \_\_\_\_ No: \_\_\_\_

Número de episodios \_\_\_\_ Consultas al Servicio de Urgencias \_\_\_\_

6. **MANIFESTACIONES CLINICAS**

- Síntomas Cutáneos: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Urticaria \_\_\_\_ Angioedema \_\_\_\_ Eritema \_\_\_\_ Exantema maculo-papular \_\_\_\_

Prurito \_\_\_\_

- Síntomas Digestivos: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Dolor tipo cólico \_\_\_\_ Nauseas \_\_\_\_ Vómitos \_\_\_\_ Diarrea \_\_\_\_

- Síntomas Respiratorios: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Disnea \_\_\_\_ Sibilancias \_\_\_\_

- Otros síntomas: Mareo \_\_\_\_ Dolor precordial \_\_\_\_ Disfonía \_\_\_\_

Diaforesis \_\_\_\_ Síncope \_\_\_\_

7. **HALLAZGOS EN EL EXAMEN FISICO DE INGRESO**

Hipotensión arterial \_\_\_\_ Sibilancias \_\_\_\_ Estridor \_\_\_\_ Cianosis \_\_\_\_

8. **TIEMPO DE DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS:** \_\_\_\_ minutos.

9. **PERIODO DE LATENCIA DE LA REACCIÓN:** \_\_\_\_ minutos.

10. **TRATAMIENTO RECIBIDO EN EL SERVICIO DE URGENCIAS**

- Adrenalina: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

s.c \_\_\_\_ i.m \_\_\_\_ i.v \_\_\_\_

- Corticoides: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Metilprednisolona \_\_\_\_ Hidrocortisona \_\_\_\_ Prednisona \_\_\_\_

v.o \_\_\_\_ i.m \_\_\_\_ i.v \_\_\_\_

- Antihistamínicos: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_  
H1 \_\_\_\_ H2 \_\_\_\_  
v.o \_\_\_\_ i.m \_\_\_\_ i.v \_\_\_\_
- Aerosolterapia: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_
- Sueroterapia: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_
- Oxigenoterapia: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

**11. TRATAMIENTO INDICADO AL ALTA**

- Adrenalina precargada: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_
- Corticoides: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_  
Antihistamínicos: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

**12. EXTRACCIÓN DE TRIPATASA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS**

Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

**13. TIEMPO DE ESTANCIA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS**

\_\_\_\_ minutos.

**14. ANAFILAXIA BIFÁSICA**

Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

**15. DERIVACIÓN AL SERVICIO DE INMUNOALERGIA**

Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

**16. TIEMPO HASTA EL ESTUDIO DE EN EL SERVICIO DE INMUNOALERGIA**

\_\_\_\_ meses.

**17. PACIENTES CON ANAFILAXIA SIN ESTUDIO ALERGÓLOGICO**

- Paciente citados pero que no acudieron a la consulta \_\_\_\_
- Paciente que vive fuera de Salamanca \_\_\_\_
- Pacientes que fue estudiado por un alergólogo privado \_\_\_\_

**TABLA XXXIII: AGENTES ETIOLÓGICOS IMPLICADOS.**

Grupo de agentes etiológicos	Agentes Etiológicos	Número de casos	Total
Desconocidos		6	6
Antibióticos	moxifloxacino	2	11
	amoxicilina	3	
	amoxicilina/ácido clavulánico	5	
	ciprofloxacino	1	
AINE	ibuprofeno	5	8
	diclofenaco	2	
	ácido acetilsalicílico	1	
Alimentos	mostaza	1	17
	anacardo	3	
	nuez	1	
	huevo	2	
	Semillas de girasol	1	
	pulpo	1	
	marisco	1	
	pistacho	1	
	soya	1	
	leche	1	
	kiwi	1	
	LTP	3	
	Látex		
Himenópteros	polistes	3	8
	abeja	1	
	vespula	4	
<i>Anisakis simplex</i>		6	6
<b>Total</b>			<b>57</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: <i>Estampilla conmemorativa de la anafilaxia,</i> .....	21
Figura 2: <i>Mecanismos de la anafilaxia.</i> .....	36
Figura 3: <i>Patogénesis de la anafilaxia</i> .....	38
Figura 4: <i>Mediadores de la anafilaxia.</i> .....	39
Figura 5: <i>Diagnóstico etiológico de la anafilaxia.</i> .....	116
Figura 6: <i>Distribución de la edad en niños.</i> .....	130
Figura 7: <i>Distribución de la edad en adultos.</i> .....	131
Figura 8: <i>Antecedentes de enfermedades alérgicas según la edad.</i> .....	133
Figura 9: <i>Antecedentes de enfermedades alérgicas según el sexo.</i> .....	134
Figura 10: <i>Distribución de los síntomas digestivos.</i> .....	136
Figura 11: <i>Distribución de hipotensión arterial según la edad.</i> .....	137
Figura 12: <i>Gravedad de la anafilaxia según sexo.</i> .....	138
Figura 13: <i>Gravedad de la anafilaxia según la edad. Ningún paciente pediátrico presentó anafilaxia grave o muy grave.</i> .....	138
Figura 14: <i>Vías de administración de adrenalina en el Servicio de Urgencias.</i> .....	140
Figura 15: <i>Administración de adrenalina según la sintomatología en adultos.</i> .....	142
Figura 16: <i>Administración de adrenalina según las cifras de tensión arterial.</i> .....	143
Figura 17: <i>Administración de adrenalina según la sintomatología en niños.</i> .....	143
Figura 18: <i>Tratamientos administrados en Urgencias.</i> .....	145
Figura 19: <i>Diferentes tratamientos recomendados al alta del Servicio de Urgencias según la edad.</i> .....	147
Figura 20: <i>Diferentes tratamientos recomendados al alta del Servicio de Urgencias según el sexo.</i> .....	147

Figura 21: Remisión al Servicio de Alergología desde el Servicio de Urgencias según la edad. ....	149
Figura 22: Remisión al Servicio de alergología según el agente etiológico sospechado en urgencias. ....	150
Figura 23: Recomendaciones al alta del Servicio de Urgencias según la edad. ....	151
Figura 25: Distribución de los agentes causales según el sexo. ....	154
Figura 26: Distribución de las causas de anafilaxia según la edad. ....	154
Figura 27: Distribución de las causas de anafilaxia según la presencia de atopia. ....	156
Figura 28: Distribución de gravedad de la anafilaxia según los agentes etiológicos. ....	158
Figura 29: Distribución de la gravedad de la anafilaxia debida a picaduras de himenópteros, alimentos y fármacos. ....	159
Figura 30: Tiempo de latencia de las reacciones anafilácticas y los agentes causales. ....	160
Figura 31: Período de latencia de las reacciones según la gravedad de la reacción. ....	161
Figura 33: Tiempo de estancia en el Servicio de Urgencias según la etiología. ....	165
Figura 34: Media de valores de triptasa sérica basal para todos los agentes etiológicos. ....	166
Figura 35: Media de valores de IgE total expresado en escala logarítmica. ....	167

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I: <i>Epidemiología de la anafilaxia. Principales estudios.</i> .....	25
Tabla II: <i>Distribución de insectos causantes de anafilaxia según el país.</i> .....	29
Tabla III: <i>Mediadores liberados por mastocitos y basófilos y su papel en la anafilaxia.</i> ....	43
Tabla IV: <i>Mecanismos mediadores de la anafilaxia.</i> .....	55
Tabla V: <i>Signos y síntomas de la anafilaxia.</i> .....	59
Tabla VI: <i>Criterios diagnósticos de anafilaxia.</i> .....	71
Tabla VII: <i>Diagnósticos diferenciales de la anafilaxia. Anafilaxia</i> .....	74
Tabla VIII: <i>Reconocimiento y manejo de la anafilaxia en adultos.</i> .....	81
Tabla IX: <i>Reconocimiento y manejo de la anafilaxia en niños*.</i> .....	84
Tabla X: <i>Códigos de los posibles diagnósticos de sospecha de anafilaxia según CIE-9.</i> .	108
Tabla XI: <i>Grados de la anafilaxia.</i> .....	114
Tabla XII: <i>Batería de aeroalérgenos y trofoalérgenos.</i> .....	119
Tabla XIII: <i>Pruebas cutáneas para antibióticos <math>\beta</math>-lactámicos.</i> .....	120
Tabla XIV: <i>Pruebas cutáneas con extracto de venenos de himenópteros.</i> .....	121
Tabla XV: <i>Causas de inasistencia a la consulta alergológica.</i> .....	130
Tabla XVI: <i>Distribución según edad y sexo.</i> .....	131
Tabla XVII: <i>Antecedentes personales de enfermedades alérgicas en la muestra.</i> .....	132
Tabla XVIII: <i>Distribución de sintomatología cutánea.</i> .....	135
Tabla XIX: <i>Dosis administradas de adrenalina.</i> .....	140
Tabla XX: <i>Dosis de adrenalina administradas según la gravedad de la anafilaxia.</i> .....	141
Tabla XXI: <i>Distribución de la administración de la adrenalina según la edad.</i> .....	141
Tabla XXII: <i>Administración de adrenalina según la gravedad de la reacción.</i> .....	144
Tabla XXIII: <i>Tratamiento según los síntomas.</i> .....	145
Tabla XXIV: <i>Grupos de los posibles agentes etiológicos según la historia de urgencias.</i>	148

Tabla XXV: <i>Distribución de la atopia según edad y agente causal.</i> .....	157
Tabla XXVI: <i>Distribución del período de latencia y la gravedad de la reacción según los agentes causales.</i> .....	162
Tabla XXVII: <i>Test de ANOVA comparando la gravedad de la reacción y el tiempo medio del periodo de latencia (minutos).</i> .....	163
Tabla XXVIII: <i>Grupos de alimentos implicados en la anafilaxia.</i> .....	168
Tabla XXIX: <i>Valores de IgE específica de cada paciente con anafilaxia de origen alimentario.</i> .....	170
Tabla XXX: <i>Distribución de los medicamentos.</i> .....	171
Tabla XXXI: <i>Período de latencia de la reacción para antibióticos y AINE.</i> .....	172
Tabla XXXII: <i>Distribución de anafilaxia según las causas y la edad.</i> .....	196
Tabla XXXIII: <i>Agentes etiológicos implicados.</i> .....	220

## ABREVIATURAS

**AAS:** ácido acetilsalicílico

**Ac:** anticuerpo

**AIE:** anafilaxia inducida por ejercicio

**AINE:** antiinflamatorios no esteroideos

**CAUS:** Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

**CGRP:** péptido relacionado con el gen de la calcitonina

**CIE-9:** clasificación internacional de enfermedades, novena edición

**EAACI:** Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica

**FcεRI:** receptores de alta afinidad para la IgE

**IECA:** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

**IgE:** inmunoglobulina E

**IgG:** inmunoglobulina G

**IL-4:** interleucina 4

**IL-13:** interleucina 13

**i.m:** intramuscular

**i.v:** intravenoso

**LTP:** lipoproteínas transportadoras de lípidos

**MCR:** medio de contraste radiológico

**MDM:** mezcla de determinantes menores

**PAF:** factor activador plaquetario

**PAF-AH:** acetil hidrolasas del factor agregador plaquetario

**PPL:** peniciloil polilisina

**NO:** óxido nítrico

**NOS:** óxido nítrico sintetasa

**NOSc:** óxido nítrico sintetasa constitutiva

**iNOS:** óxido nítrico sintetasa inducible

**O<sub>2</sub>:** oxígeno

**s.c:** subcutáneo

**SSN:** solución salina isotónica 0,9 %

**TNF $\alpha$ :** factor de necrosis tumoral  $\alpha$

**UCI:** unidad de cuidados intensivos

**WAO:** Organización Mundial de Alergia

## ***BIBLIOGRAFÍA***



## BIBLIOGRAFÍA

1. Becker EL. Elements of the history of our present concepts of anaphylaxis, hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy*. Jul 1999;29(7):875-895.
2. May CD. The ancestry of allergy: being an account of the original experimental induction of hypersensitivity recognizing the contribution of Paul Portier. *J Allergy Clin Immunol*. Apr 1985;75(4):485-495.
3. Richet C. *Anaphylaxis*. Liverpool: University Press; 1913.
4. Bracero. FCGyJU. Dicciomed.eusal.es. Diccionario médico-biológico, histórico y etimológico. 2007; <http://dicciomed.eusal.es>.
5. Rojido M. Cien años de anafilaxia. *Alergol Inmunol Clin*. 2001(16):364-368.
6. F. Estelle R. Simons F, Ledit R. F. Arduoso, M. Beatrice Bilò, Yehia M. El-Gamal, Dennis K. Ledford, Johannes Ring, Mario Sanchez-Borges, Gian Enrico Senna, Aziz Sheikh and Bernard Y. Thong. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *WAO Journal*. 2011.
7. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, 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*. Feb 2006;117(2):391-397.
8. Lee JK, Vadas P. Anaphylaxis: mechanisms and management. *Clin Exp Allergy*. Jul 2011;41(7):923-938.
9. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. May 2004;113(5):832-836.
10. Simons FE. World Allergy Organization survey on global availability of essentials for the assessment and management of anaphylaxis by allergy-immunology specialists in health care settings. *Ann Allergy Asthma Immunol*. May 2010;104(5):405-412.
11. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol*. Dec 2008;122(6):1161-1165.
12. Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2004;113(3):536-542.
13. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax*. Jan 2007;62(1):91-96.

14. Poulos LM, Waters AM, Correll PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol*. Oct 2007;120(4):878-884.
15. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy*. Apr 2005;60(4):443-451.
16. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy*. Aug 2003;33(8):1033-1040.
17. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. Sep 2002;110(3):341-348.
18. Lieberman P, Camargo CA, Jr., Bohlke K, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Nov 2006;97(5):596-602.
19. Ross MP, Ferguson M, Street D, Klontz K, Schroeder T, Luccioli S. Analysis of food-allergic and anaphylactic events in the National Electronic Injury Surveillance System. *J Allergy Clin Immunol*. Jan 2008;121(1):166-171.
20. Tang ML, Osborne N, Allen K. Epidemiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Aug 2009;9(4):351-356.
21. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 2009;123(2):434-442.
22. Lin RY, Anderson AS, Shah SN, Nurruzzaman F. Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990 -2006. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Oct 2008;101(4):387-393.
23. Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, Volcheck GW, Schroeder DR, Silverstein MD. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. Aug 1999;104(2 Pt 1):452-456.
24. Lieberman P. Epidemiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Aug 2008;8(4):316-320.
25. Brown AF, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol*. Nov 2001;108(5):861-866.
26. Shen Y, Li L, Grant J, et al. Anaphylactic deaths in Maryland (United States) and Shanghai (China): a review of forensic autopsy cases from 2004 to 2006. *Forensic science international*. Apr 15 2009;186(1-3):1-5.
27. Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med*. Jan 8 2001;161(1):15-21.
28. Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Aug 2004;4(4):285-290.
29. Pumphrey RS. Fatal anaphylaxis in the UK, 1992-2001. *Novartis Found Symp*. 2004;257:116-128; discussion 128-132, 157-160, 276-185.
30. Kane KE, Cone DC. Anaphylaxis in the prehospital setting. *J Emerg Med*. Nov 2004;27(4):371-377.
31. Campbell RL, Hagan JB, Li JT, et al. Anaphylaxis in emergency department patients 50 or 65 years or older. *Ann Allergy Asthma Immunol*. May 2011;106(5):401-406.
32. Harduar-Morano L, Simon MR, Watkins S, Blackmore C. Algorithm for the diagnosis of anaphylaxis and its validation using population-based data on emergency department visits for anaphylaxis in Florida. *J Allergy Clin Immunol*. Jul 2010;126(1):98-104 e104.
33. Huang F, Chawla K, Jarvinen KM, Nowak-Wegrzyn A. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: triggers, treatments, and outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. Jan 2012;129(1):162-168 e161-163.

34. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Mugica Garcia MV, et al. Incidence of anaphylaxis in the city of Alcorcon (Spain): a population-based study. *Clin Exp Allergy*. Apr 2012;42(4):578-589.
35. Moro Moro M, Tejedor Alonso MA, Esteban Hernandez J, Mugica Garcia MV, Rosado Ingelmo A, Vila Albelda C. Incidence of anaphylaxis and subtypes of anaphylaxis in a general hospital emergency department. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(2):142-149.
36. Beyer K, Eckermann O, Hompes S, Grabenhenrich L, Worm M. Anaphylaxis in an emergency setting - elicitors, therapy and incidence of severe allergic reactions. *Allergy*. Nov 2012;67(11):1451-1456.
37. Serbes M, Can D, Atlihan F, Gunay I, Asilsoy S, Altinoz S. Common features of anaphylaxis in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. Oct 10 2012.
38. Gonzalez-Perez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodriguez LA. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol*. May 2010;125(5):1098-1104 e1091.
39. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 2010;125(2 Suppl 2):S161-181.
40. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2005;115(3):584-591.
41. Sole D, Ivancevich JC, Borges MS, et al. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA). *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(6):943-947.
42. Hsin YC, Huang JL, Yeh KW. Clinical features of adult and pediatric anaphylaxis in Taiwan. *Asian Pac J Allergy Immunol*. Dec 2011;29(4):307-312.
43. Orhan F, Karakas T. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis to lentil and anaphylaxis to chickpea in a 17-year-old boy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(6):465-468.
44. Calvani M, Cardinale F, Martelli A, et al. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatr Allergy Immunol*. Dec 2011;22(8):813-819.
45. Hoffer V, Scheuerman O, Marcus N, et al. Anaphylaxis in Israel: experience with 92 hospitalized children. *Pediatr Allergy Immunol*. Mar 2011;22(2):172-177.
46. Hompes S, Kohli A, Nemat K, et al. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents--data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol*. Sep 2011;22(6):568-574.
47. Osborne A, Blake C, Fullen BM, et al. Prevalence of musculoskeletal disorders among farmers: A systematic review. *Am J Ind Med*. Feb 2012;55(2):143-158.
48. Vereda A, van Hage M, Ahlstedt S, et al. Peanut allergy: Clinical and immunologic differences among patients from 3 different geographic regions. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2011;127(3):603-607.
49. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Aug 2012;12(4):389-399.
50. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. Dec 2010;126(6 Suppl):S1-58.
51. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 2010;125(2 Suppl 2):S116-125.

52. Polimeno L, Loiacono M, Pesetti B, et al. Anisakiasis, an underestimated infection: effect on intestinal permeability of Anisakis simplex-sensitized patients. *Foodborne pathogens and disease*. Jul 2010;7(7):809-814.
53. Asero R, Antonicelli L, Arena A, et al. Causes of food-induced anaphylaxis in Italian adults: a multi-centre study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;150(3):271-277.
54. Sanchez-Borges M, Suarez-Chacon R, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. An update on oral anaphylaxis from mite ingestion. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Feb 2005;94(2):216-220; quiz 220-212, 306.
55. Shek LP, Lee BW. Food allergy in Asia. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Jun 2006;6(3):197-201.
56. Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy*. Oct 2009;39(10):1467-1476.
57. Muller UR. Insect venoms. *Chemical immunology and allergy*. 2010;95:141-156.
58. Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol*. Apr 2011;127(4):852-854 e851-823.
59. Antonicelli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Aug 2002;2(4):341-346.
60. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 2010;125(2 Suppl 2):S126-137.
61. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy*. Jan 2009;39(1):43-61.
62. Fernandez Rivas M. Food allergy in Alergologica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 2:37-44.
63. Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergy services: Alergologica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 2:45-50.
64. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol*. Jun 2003;98(6):1315-1324.
65. Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, Schwartz LB, Simons FE, Wallace DV. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. Dec 2007;120(6):1373-1377.
66. Brockow K, Ring J. Anaphylaxis to radiographic contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Aug 2011;11(4):326-331.
67. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. Sep 2010;126(3):477-480 e471-442.
68. Thong BY, Yeow C. Anaphylaxis during surgical and interventional procedures. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Jun 2004;92(6):619-628.
69. Chacko T, Ledford D. Peri-anesthetic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. May 2007;27(2):213-230, vi.
70. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2010;125(3):569-574, 574 e561-574 e567.
71. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Mar 2008;100(3 Suppl 3):S1-148.
72. Rezvani M, Bernstein DI. Anaphylactic reactions during immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am*. May 2007;27(2):295-307, viii.

73. Basagana M, Bartolome B, Pastor C, et al. Allergy to human seminal fluid: cross-reactivity with dog dander. *J Allergy Clin Immunol*. Jan 2008;121(1):233-239.
74. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2005;115(3 Suppl 2):S483-523.
75. Simons FE, Arduso LR, Bilo MB, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2011;127(3):587-593 e581-522.
76. Flokstra-de Blok BM, Doriene van Ginkel C, Roerdink EM, et al. Extremely low prevalence of epinephrine autoinjectors in high-risk food-allergic adolescents in Dutch high schools. *Pediatr Allergy Immunol*. Jun 2011;22(4):374-377.
77. Charpin D, Benzarti M, Hemon Y, et al. Atopy and anaphylactic reactions to suxamethonium. *J Allergy Clin Immunol*. Sep 1988;82(3 Pt 1):356-360.
78. Birnbaum J, Vervloet D, Charpin D. Atopy and systemic reactions to hymenoptera stings. *Allergy proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. Mar-Apr 1994;15(2):49-52.
79. Lobera T, Audicana MT, Pozo MD, et al. Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anesthesia in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(5):350-356.
80. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Gender risk for anaphylactoid reaction to radiographic contrast media. *J Allergy Clin Immunol*. Apr 1995;95(4):813-817.
81. Khan DA, Yocum MW. Clinical course of idiopathic anaphylaxis. *Annals of allergy*. Oct 1994;73(4):370-374.
82. Lebenbom-Mansour MH, Oesterle JR, Ownby DR, Jennett MK, Post SK, Zaglaniczny K. The incidence of latex sensitivity in ambulatory surgical patients: a correlation of historical factors with positive serum immunoglobulin E levels. *Anesth Analg*. Jul 1997;85(1):44-49.
83. Sheikh A, Alves B. Age, sex, geographical and socio-economic variations in admissions for anaphylaxis: analysis of four years of English hospital data. *Clin Exp Allergy*. Oct 2001;31(10):1571-1576.
84. Camargo CA, Jr., Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Wood RA. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol*. Jul 2007;120(1):131-136.
85. Taback SP, Simons FE. Anaphylaxis and vitamin D: a role for the sunshine hormone? *J Allergy Clin Immunol*. Jul 2007;120(1):128-130.
86. Mullins RJ, Clark S, Camargo CA, Jr. Regional variation in epinephrine autoinjector prescriptions in Australia: more evidence for the vitamin D-anaphylaxis hypothesis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Dec 2009;103(6):488-495.
87. Rudders SA, Espinola JA, Camargo CA, Jr. North-south differences in US emergency department visits for acute allergic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. May 2010;104(5):413-416.
88. Manivannan V, Campbell RL, Bellolio MF, Stead LG, Li JT, Decker WW. Factors associated with repeated use of epinephrine for the treatment of anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Nov 2009;103(5):395-400.
89. Matasar MJ, Neugut AI. Epidemiology of anaphylaxis in the United States. *Curr Allergy Asthma Rep*. Jan 2003;3(1):30-35.
90. Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K, Blacker B, Bock SA. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *J Pediatr*. Dec 2000;137(6):749-755.
91. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Intern Med*. Sep 11 1995;155(16):1749-1754.

92. Dibs SD, Baker MD. Anaphylaxis in children: a 5-year experience. *Pediatrics*. Jan 1997;99(1):E7.
93. Goldberg A, Reisman RE. Prolonged interval maintenance venom immunotherapy. *Annals of allergy*. Sep 1988;61(3):177-179.
94. Wyneski MJ, Green A, Kay M, Wyllie R, Mahajan L. Safety and efficacy of adalimumab in pediatric patients with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Jul 2008;47(1):19-25.
95. Bhandari S, Armitage J, Chintu M, Chinnappa S, Kendrew P. The use of pharmaceuticals for dialysis patients. How well do we know our patients' allergies? *Journal of renal care*. Dec 2008;34(4):213-217.
96. Lieberman PL. Anaphylaxis. In: Adkinson NF BB, Busse WW, et AL (Eds) Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, et AL (Eds), ed. *Middleton's Allergy. Principles & Practice*. Vol 2. seventh ed 2009:1027-1049.
97. Plavec D, Vuljanko IM. [Exercise-induced anaphylaxis--a review]. *Lijec Vjesn*. May-Jun 2010;132(5-6):173-176.
98. Lang DM. Do beta-blockers really enhance the risk of anaphylaxis during immunotherapy? *Curr Allergy Asthma Rep*. Mar 2008;8(1):37-44.
99. Toogood JH. Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. *J Allergy Clin Immunol*. Jan 1988;81(1):1-5.
100. Matsumura Y, Tan EM, Vaughan JH. Hypersensitivity to histamine and systemic anaphylaxis in mice with pharmacologic beta adrenergic blockade: protection by nucleotides. *J Allergy Clin Immunol*. Sep 1976;58(3):387-394.
101. Muller UR, Haerberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2005;115(3):606-610.
102. Watson A. Alpha adrenergic blockers and adrenaline. A mysterious collapse. *Australian family physician*. Aug 1998;27(8):714-715.
103. Rank MA, Oslie CL, Krogman JL, Park MA, Li JT. Allergen immunotherapy safety: characterizing systemic reactions and identifying risk factors. *Allergy Asthma Proc*. Jul-Aug 2008;29(4):400-405.
104. Stumpf JL, Shehab N, Patel AC. Safety of Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with insect venom allergies. *Ann Pharmacother*. Apr 2006;40(4):699-703.
105. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase--a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. Nov 2009;124(5):1047-1054.
106. Chu ER, White J, Weinstein S. Is there any role for intravenous antivenom for snake venom ophthalmia? *J Emerg Med*. Nov 2010;39(5):659-660; author reply 660-651.
107. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 2002;109(2):195-209.
108. Smith PL, Kagey-Sobotka A, Bleecker ER, et al. Physiologic manifestations of human anaphylaxis. *The Journal of clinical investigation*. Nov 1980;66(5):1072-1080.
109. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. Jan 2011;127(1 Suppl):S1-55.
110. Simons FE. 9. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 2008;121(2 Suppl):S402-407; quiz S420.
111. Simons FE. Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 2006;117(2):367-377.
112. Prussin C, Metcalfe DD. 5. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 2006;117(2 Suppl Mini-Primer):S450-456.

113. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimaldeston MA, Piliponsky AM, Williams CM, Tsai M. Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:749-786.
114. Rivera J, Gilfillan AM. Molecular regulation of mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol*. Jun 2006;117(6):1214-1225; quiz 1226.
115. Jensen BM, Metcalfe DD, Gilfillan AM. Targeting kit activation: a potential therapeutic approach in the treatment of allergic inflammation. *Inflamm Allergy Drug Targets*. Mar 2007;6(1):57-62.
116. Plager DA, Weiss EA, Kephart GM, et al. Identification of basophils by a mAb directed against pro-major basic protein 1. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2006;117(3):626-634.
117. Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA. *Patterson's allergic diseases*. 7th ed. Baltimore, MD: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
118. Olivera A, Mizugishi K, Tikhonova A, et al. The sphingosine kinase-sphingosine-1-phosphate axis is a determinant of mast cell function and anaphylaxis. *Immunity*. Mar 2007;26(3):287-297.
119. 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*. Jul 2000;106(1 Pt 1):65-71.
120. Kaliner M, Sigler R, Summers R, Shelhamer JH. Effects of infused histamine: analysis of the effects of H-1 and H-2 histamine receptor antagonists on cardiovascular and pulmonary responses. *J Allergy Clin Immunol*. Nov 1981;68(5):365-371.
121. Chrusch C, Sharma S, Unruh H, et al. Histamine H3 receptor blockade improves cardiac function in canine anaphylaxis. *Am J Respir Crit Care Med*. Oct 1999;160(4):1142-1149.
122. Godot V, Arock M, Garcia G, et al. H4 histamine receptor mediates optimal migration of mast cell precursors to CXCL12. *J Allergy Clin Immunol*. Oct 2007;120(4):827-834.
123. Dunford PJ, Williams KN, Desai PJ, Karlsson L, McQueen D, Thurmond RL. Histamine H4 receptor antagonists are superior to traditional antihistamines in the attenuation of experimental pruritus. *J Allergy Clin Immunol*. Jan 2007;119(1):176-183.
124. Stack MS, Johnson DA. Human mast cell tryptase activates single-chain urinary-type plasminogen activator (pro-urokinase). *J Biol Chem*. Apr 1 1994;269(13):9416-9419.
125. PL L. Anaphylaxis. In: Adkinson NF BB, Busse WW, et AL (Eds)Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, et AL (Eds), ed. *Middleton's allergy: Principles and practice*. 7th ed. St. Louis: Mosby; 2009:1027.
126. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med*. Aug 6 1992;327(6):380-384.
127. Schwartz LB. Effector cells of anaphylaxis: mast cells and basophils. *Novartis Found Symp*. 2004;257:65-74; discussion 74-69, 98-100, 276-185.
128. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology*. Sep 2003;99(3):536-545.
129. Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2009;123(3):680-686.
130. Cauwels A, Janssen B, Buys E, Sips P, Brouckaert P. Anaphylactic shock depends on PI3K and eNOS-derived NO. *The Journal of clinical investigation*. Aug 2006;116(8):2244-2251.
131. Vadas P, Gold M, Perelman B, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med*. Jan 3 2008;358(1):28-35.
132. Karasawa K, Harada A, Satoh N, Inoue K, Setaka M. Plasma platelet activating factor-acetylhydrolase (PAF-AH). *Progress in lipid research*. Mar 2003;42(2):93-114.

133. Marsden PA, Brenner BM. Nitric oxide and endothelins: novel autocrine/paracrine regulators of the circulation. *Semin Nephrol.* Mar 1991;11(2):169-185.
134. Coleman JW. Nitric oxide: a regulator of mast cell activation and mast cell-mediated inflammation. *Clin Exp Immunol.* Jul 2002;129(1):4-10.
135. Mitsuhashi H, Shimizu R, Yokoyama MM. Role of nitric oxide in anaphylactic shock. *J Clin Immunol.* Nov 1995;15(6):277-283.
136. Lowenstein CJ, Michel T. What's in a name? eNOS and anaphylactic shock. *The Journal of clinical investigation.* Aug 2006;116(8):2075-2078.
137. Juhlin L, Hammarstrom S. Effects of intradermally injected leukotriene C4 and histamine in patients with urticaria, psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* Nov 1982;107 Suppl 23:106-110.
138. Arm JP, Lee TH. Sulphidopeptide leukotrienes in asthma. *Clin Sci (Lond).* May 1993;84(5):501-510.
139. Austen KF. The Paul Kallos Memorial Lecture. From slow-reacting substance of anaphylaxis to leukotriene C4 synthase. *Int Arch Allergy Immunol.* May-Jun 1995;107(1-3):19-24.
140. Flower RJ, Harvey EA, Kingston WP. Inflammatory effects of prostaglandin D2 in rat and human skin. *Br J Pharmacol.* Feb 1976;56(2):229-233.
141. Hardy CC, Robinson C, Tattersfield AE, Holgate ST. The bronchoconstrictor effect of inhaled prostaglandin D2 in normal and asthmatic men. *N Engl J Med.* Jul 26 1984;311(4):209-213.
142. Pugliese G, Spokas EG, Marcinkiewicz E, Wong PY. Hepatic transformation of prostaglandin D2 to a new prostanoid, 9 alpha,11 beta-prostaglandin F2, that inhibits platelet aggregation and constricts blood vessels. *J Biol Chem.* Nov 25 1985;260(27):14621-14625.
143. Goetzl EJ. Oxygenation products of arachidonic acid as mediators of hypersensitivity and inflammation. *Med Clin North Am.* Jul 1981;65(4):809-828.
144. Raible DG, Schulman ES, DiMuzio J, Cardillo R, Post TJ. Mast cell mediators prostaglandin-D2 and histamine activate human eosinophils. *J Immunol.* Jun 1 1992;148(11):3536-3542.
145. Castells M. Mast cell mediators in allergic inflammation and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* Aug 2006;26(3):465-485.
146. De Souza RL, Short T, Warman GR, MacLennan N, Young Y. Anaphylaxis with associated fibrinolysis, reversed with tranexamic acid and demonstrated by thrombelastography. *Anaesthesia and intensive care.* Aug 2004;32(4):580-587.
147. Choi IH, Ha TY, Lee DG, et al. Occurrence of disseminated intravascular coagulation (DIC) in active systemic anaphylaxis: role of platelet-activating factor. *Clin Exp Immunol.* Jun 1995;100(3):390-394.
148. Goetzl EJ, Austen KF. Purification and synthesis of eosinophilotactic tetrapeptides of human lung tissue: identification as eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Oct 1975;72(10):4123-4127.
149. Erjefalt JS, Korsgren M, Malm-Erjefalt M, Conroy DM, Williams TJ, Persson CG. Acute allergic responses induce a prompt luminal entry of airway tissue eosinophils. *American journal of respiratory cell and molecular biology.* Oct 2003;29(4):439-448.
150. Strait R, Morrist SC, Finkelman FD. Cytokine enhancement of anaphylaxis. *Novartis Found Symp.* 2004;257:80-91; discussion 91-100, 276-185.
151. Finkelman FD. Anaphylaxis: lessons from mouse models. *J Allergy Clin Immunol.* Sep 2007;120(3):506-515; quiz 516-507.
152. Lakin JD, Blocker TJ, Strong DM, Yocum MW. Anaphylaxis to protamine sulfate mediated by a complement-dependent IgG antibody. *J Allergy Clin Immunol.* Feb 1978;61(2):102-107.

153. Weiss ME, Nyhan D, Peng ZK, et al. Association of protamine IgE and IgG antibodies with life-threatening reactions to intravenous protamine. *N Engl J Med.* Apr 6 1989;320(14):886-892.
154. Westaby S, Turner MW, Stark J. Complement activation and anaphylactoid response to protamine in a child after cardiopulmonary bypass. *British heart journal.* May 1985;53(5):574-576.
155. Szebeni J, Baranyi L, Savay S, et al. Complement activation-related cardiac anaphylaxis in pigs: role of C5a anaphylatoxin and adenosine in liposome-induced abnormalities in ECG and heart function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Mar 2006;290(3):H1050-1058.
156. Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ, et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol.* Jul 2007;120(1 Suppl):S2-24.
157. Blunk JA, Schmelz M, Zeck S, Skov P, Likar R, Koppert W. Opioid-induced mast cell activation and vascular responses is not mediated by mu-opioid receptors: an in vivo microdialysis study in human skin. *Anesth Analg.* Feb 2004;98(2):364-370, table of contents.
158. Levy JH, Rockoff MA. Anaphylaxis to meperidine. *Anesth Analg.* Mar 1982;61(3):301-303.
159. L. Marquès Amat MABD, C. Granel Tena, R. Guspí Bori. Anafilaxia. In: A. Peláez Hernandez IJGD, ed. *Tratado de Alergología.* Vol II. Madrid 2007:1633-1655.
160. Kishimoto TK, Viswanathan K, Ganguly T, et al. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N Engl J Med.* Jun 5 2008;358(23):2457-2467.
161. Schwartz LB. Heparin comes clean. *N Engl J Med.* Jun 5 2008;358(23):2505-2509.
162. Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol.* Jul 2001;125(3):264-272.
163. Sheffer AL, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* Aug 1980;66(2):106-111.
164. Flannagan LM, Wolf BC. Sudden death associated with food and exercise. *Journal of forensic sciences.* May 2004;49(3):543-545.
165. Wolanczyk-Medrała A, Barg W, Radlinska A, Panaszek B, Medrała W. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis—sequence of causative factors might be reversed. *Ann Agric Environ Med.* Dec 2010;17(2):315-317.
166. Kidd JM, 3rd, Cohen SH, Sosman AJ, Fink JN. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* Apr 1983;71(4):407-411.
167. Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, et al. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol.* Jul 1999;104(1):123-127.
168. Sanchez-Borges M, Iraola V, Fernandez-Caldas E, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Dust mite ingestion-associated, exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* Sep 2007;120(3):714-716.
169. Bito T, Kanda E, Tanaka M, Fukunaga A, Horikawa T, Nishigori C. Cows milk-dependent exercise-induced anaphylaxis under the condition of a premenstrual or ovulatory phase following skin sensitization. *Allergol Int.* Dec 2008;57(4):437-439.
170. Fujii H, Kambe N, Fujisawa A, Kohno K, Morita E, Miyachi Y. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis induced by low dose aspirin therapy. *Allergol Int.* Mar 2008;57(1):97-98.

171. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. Apr 2005;35(4):461-466.
172. Aihara M, Miyazawa M, Osuna H, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: influence of concurrent aspirin administration on skin testing and provocation. *Br J Dermatol*. Mar 2002;146(3):466-472.
173. Wade JP, Liang MH, Sheffer AL. Exercise-induced anaphylaxis: epidemiologic observations. *Progress in clinical and biological research*. 1989;297:175-182.
174. Ditto AM, Krasnick J, Greenberger PA, Kelly KJ, McGrath K, Patterson R. Pediatric idiopathic anaphylaxis: experience with 22 patients. *J Allergy Clin Immunol*. Sep 1997;100(3):320-326.
175. Ditto AM, Harris KE, Krasnick J, Miller MA, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: a series of 335 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Oct 1996;77(4):285-291.
176. Patterson R, Hogan MB, Yarnold PR, Harris KE. Idiopathic anaphylaxis. An attempt to estimate the incidence in the United States. *Arch Intern Med*. Apr 24 1995;155(8):869-871.
177. Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Jul 2006;97(1):39-43.
178. Tejedor Alonso MA, Sastre DJ, Sanchez-Hernandez JJ, Perez FC, de la Hoz Caballer B. Idiopathic anaphylaxis: a descriptive study of 81 patients in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Mar 2002;88(3):313-318.
179. Greenberger PA, Ditto AM. Chapter 24: anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc*. May-Jun 2012;33 Suppl 1:80-83.
180. Blatman KH, Ditto AM. Chapter 25: Idiopathic anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc*. May-Jun 2012;33 Suppl 1:84-87.
181. Brown SG, Mullins RJ, Gold MS. Anaphylaxis: diagnosis and management. *Med J Aust*. Sep 4 2006;185(5):283-289.
182. Soar J, Pumphrey R, Cant A, et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions--guidelines for healthcare providers. *Resuscitation*. May 2008;77(2):157-169.
183. Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*. Aug 2007;62(8):857-871.
184. Soreide E, Buxrud T, Harboe S. Severe anaphylactic reactions outside hospital: etiology, symptoms and treatment. *Acta Anaesthesiol Scand*. May 1988;32(4):339-342.
185. Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifschultz B. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Mar 2007;98(3):252-257.
186. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol*. Apr 2007;119(4):1018-1019.
187. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol*. Apr 2007;119(4):1016-1018.
188. James LP, Jr., Austen KF. Fatal Systemic Anaphylaxis in Man. *N Engl J Med*. Mar 19 1964;270:597-603.
189. Brown SG. The pathophysiology of shock in anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. May 2007;27(2):165-175, v.
190. Kounis NG. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm? *Int J Cardiol*. Jun 7 2006;110(1):7-14.
191. Abela GS, Picon PD, Friedl SE, et al. Triggering of plaque disruption and arterial thrombosis in an atherosclerotic rabbit model. *Circulation*. Feb 1 1995;91(3):776-784.

192. Steffel J, Akhmedov A, Greutert H, Luscher TF, Tanner FC. Histamine induces tissue factor expression: implications for acute coronary syndromes. *Circulation*. Jul 19 2005;112(3):341-349.
193. Marone G, Bova M, Detoraki A, Onorati AM, Rossi FW, Spadaro G. The human heart as a shock organ in anaphylaxis. *Novartis Found Symp*. 2004;257:133-149; discussion 149-160, 276-185.
194. Rubin LE, Levi R. Protective role of bradykinin in cardiac anaphylaxis. Coronary-vasodilating and antiarrhythmic activities mediated by autocrine/paracrine mechanisms. *Circ Res*. Mar 1995;76(3):434-440.
195. Schuligoi R, Amann R, Donnerer J, Peskar BA. Release of calcitonin gene-related peptide in cardiac anaphylaxis. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. Feb 1997;355(2):224-229.
196. Rang WQ, Du YH, Hu CP, et al. Protective effects of calcitonin gene-related peptide-mediated evodiamine on guinea-pig cardiac anaphylaxis. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. Mar 2003;367(3):306-311.
197. Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation*. Sep 1 1995;92(5):1084-1088.
198. Raper RF, Fisher MM. Profound reversible myocardial depression after anaphylaxis. *Lancet*. Feb 20 1988;1(8582):386-388.
199. Fisher MM. Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse. *Anaesthesia and intensive care*. Feb 1986;14(1):17-21.
200. Pumphrey RS. Fatal posture in anaphylactic shock. *J Allergy Clin Immunol*. Aug 2003;112(2):451-452.
201. Demetriades D, Chan LS, Bhasin P, et al. Relative bradycardia in patients with traumatic hypotension. *The Journal of trauma*. Sep 1998;45(3):534-539.
202. Brown SG, Blackman KE, Stenlake V, Heddle RJ. Insect sting anaphylaxis; prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation. *Emerg Med J*. Mar 2004;21(2):149-154.
203. van der Linden PW, Struyvenberg A, Kraaijenhagen RJ, Hack CE, van der Zwan JK. Anaphylactic shock after insect-sting challenge in 138 persons with a previous insect-sting reaction. *Ann Intern Med*. Feb 1 1993;118(3):161-168.
204. Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Sep 2005;95(3):217-226; quiz 226, 258.
205. Stark BJ, Sullivan TJ. Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. Jul 1986;78(1 Pt 1):76-83.
206. Zisa G, Riccobono F, Calamari AM, D'Antonio CD, Galimberti M. A case of protracted hypotension as unique symptom of a biphasic anaphylaxis to amoxicillin. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. Apr 2009;41(2):60-61.
207. Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. Dec 2007;120(6):1378-1381.
208. Cortellini G, Corvetta A, Campi P, Almerigogna F, Bilo MB. A case of fatal biphasic anaphylaxis secondary to multiple stings: adrenalin and/or a longer observation time could have saved the patient? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. Nov 2005;37(9):343-344.
209. Popa VT, Lerner SA. Biphasic systemic anaphylactic reaction: three illustrative cases. *Annals of allergy*. Aug 1984;53(2):151-155.

210. Yang PC, Berin MC, Yu L, Perdue MH. Mucosal pathophysiology and inflammatory changes in the late phase of the intestinal allergic reaction in the rat. *Am J Pathol.* Feb 2001;158(2):681-690.
211. Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics.* Oct 2000;106(4):762-766.
212. Choi IW, Kim YS, Kim DK, et al. Platelet-activating factor-mediated NF-kappaB dependency of a late anaphylactic reaction. *J Exp Med.* Jul 7 2003;198(1):145-151.
213. Komarow HD, Hu Z, Brittain E, Uzzaman A, Gaskins D, Metcalfe DD. Serum tryptase levels in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol.* Oct 2009;124(4):845-848.
214. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* Aug 2006;26(3):451-463.
215. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* Aug 2004;114(2):371-376.
216. Braganza SC, Acworth JP, McKinnon DR, Peake JE, Brown AF. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Archives of disease in childhood.* Feb 2006;91(2):159-163.
217. Burks AW, Sampson HA. Diagnostic approaches to the patient with suspected food allergies. *J Pediatr.* Nov 1992;121(5 Pt 2):S64-71.
218. Levy JH, Freiburger DJ, Roback J. Hereditary angioedema: current and emerging treatment options. *Anesth Analg.* May 1 2010;110(5):1271-1280.
219. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* Sep 4 2008;359(10):1027-1036.
220. Noyes BE, Kemp JS. Vocal cord dysfunction in children. *Paediatric respiratory reviews.* Jun 2007;8(2):155-163.
221. Bahrainwala AH, Simon MR. Wheezing and vocal cord dysfunction mimicking asthma. *Current opinion in pulmonary medicine.* Jan 2001;7(1):8-13.
222. Ricci G, Zannoni M, Cigolini D, et al. Tryptase serum level as a possible indicator of scombroid syndrome. *Clin Toxicol (Phila).* Mar 2010;48(3):203-206.
223. Greenberger PA. Idiopathic anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am.* May 2007;27(2):273-293, vii-viii.
224. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy.* Aug 2000;30(8):1144-1150.
225. Yilmaz R, Yuksekbas O, Erkol Z, Bulut ER, Arslan MN. Postmortem findings after anaphylactic reactions to drugs in Turkey. *The American journal of forensic medicine and pathology.* Dec 2009;30(4):346-349.
226. Brown SG. Cardiovascular aspects of anaphylaxis: implications for treatment and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* Aug 2005;5(4):359-364.
227. Simons FE. First-aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol.* May 2004;113(5):837-844.
228. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol.* Nov 2001;108(5):871-873.
229. Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* Jan 1998;101(1 Pt 1):33-37.
230. Simons KJ, Simons FE. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* Aug 2010;10(4):354-361.
231. Confino-Cohen R, Goldberg A. Allergen immunotherapy-induced biphasic systemic reactions: incidence, characteristics, and outcome: a prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* Jan 2010;104(1):73-78.

232. Scranton SE, Gonzalez EG, Waibel KH. Incidence and characteristics of biphasic reactions after allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 2009;123(2):493-498.
233. Kemp SF, Lockey RF, Simons FE. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy*. Aug 2008;63(8):1061-1070.
234. McLean-Tooke AP, Bethune CA, Fay AC, Spickett GP. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ*. Dec 6 2003;327(7427):1332-1335.
235. Bautista E, Simons FE, Simons KJ, et al. Epinephrine fails to hasten hemodynamic recovery in fully developed canine anaphylactic shock. *Int Arch Allergy Immunol*. Jun 2002;128(2):151-164.
236. Sheikh A, Shehata YA, Brown SG, Simons FE. Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: cochrane systematic review. *Allergy*. Feb 2009;64(2):204-212.
237. Rudders SA, Banerji A, Katzman DP, Clark S, Camargo CA, Jr. Multiple epinephrine doses for stinging insect hypersensitivity reactions treated in the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Jul 2010;105(1):85-93.
238. Kanwar M, Irvin CB, Frank JJ, Weber K, Rosman H. Confusion about epinephrine dosing leading to iatrogenic overdose: a life-threatening problem with a potential solution. *Ann Emerg Med*. Apr 2010;55(4):341-344.
239. Ben-Shoshan M, Kagan R, Primeau MN, et al. Availability of the epinephrine autoinjector at school in children with peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Jun 2008;100(6):570-575.
240. Simons FE, Edwards ES, Read EJ, Jr., Clark S, Liebelt EL. Voluntarily reported unintentional injections from epinephrine auto-injectors. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 2010;125(2):419-423 e414.
241. Campbell RL, Luke A, Weaver AL, et al. Prescriptions for self-injectable epinephrine and follow-up referral in emergency department patients presenting with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Dec 2008;101(6):631-636.
242. Gaeta TJ, Clark S, Pelletier AJ, Camargo CA. National study of US emergency department visits for acute allergic reactions, 1993 to 2004. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Apr 2007;98(4):360-365.
243. Simons FE, Clark S, Camargo CA, Jr. Anaphylaxis in the community: learning from the survivors. *J Allergy Clin Immunol*. Aug 2009;124(2):301-306.
244. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, Simons FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy*. Aug 2007;62(8):830-837.
245. Choo KJ, Simons E, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy*. Oct 2010;65(10):1205-1211.
246. Simons FE. Pharmacologic treatment of anaphylaxis: can the evidence base be strengthened? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Aug 2010;10(4):384-393.
247. Simons FE, Lieberman PL, Read EJ, Jr., Edwards ES. Hazards of unintentional injection of epinephrine from autoinjectors: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Apr 2009;102(4):282-287.
248. Simons FE. Lack of worldwide availability of epinephrine autoinjectors for outpatients at risk of anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. May 2005;94(5):534-538.
249. Rawas-Qalaji M, Simons FE, Collins D, Simons KJ. Long-term stability of epinephrine dispensed in unsealed syringes for the first-aid treatment of anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Jun 2009;102(6):500-503.
250. Simons FE. Emergency treatment of anaphylaxis. *BMJ*. May 24 2008;336(7654):1141-1142.
251. Hegenbarth MA. Preparing for pediatric emergencies: drugs to consider. *Pediatrics*. Feb 2008;121(2):433-443.

252. Song TT, Nelson MR, Chang JH, Engler RJ, Chowdhury BA. Adequacy of the epinephrine autoinjector needle length in delivering epinephrine to the intramuscular tissues. *Ann Allergy Asthma Immunol*. May 2005;94(5):539-542.
253. Stecher D, Bulloch B, Sales J, Schaefer C, Keahey L. Epinephrine auto-injectors: is needle length adequate for delivery of epinephrine intramuscularly? *Pediatrics*. Jul 2009;124(1):65-70.
254. Wheeler DW, Carter JJ, Murray LJ, et al. The effect of drug concentration expression on epinephrine dosing errors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. Jan 1 2008;148(1):11-14.
255. Triggiani M, Patella V, Staiano RI, Granata F, Marone G. Allergy and the cardiovascular system. *Clin Exp Immunol*. Sep 2008;153 Suppl 1:7-11.
256. Ridella M, Bagdure S, Nugent K, Cevik C. Kounis syndrome following beta-lactam antibiotic use: review of literature. *Inflamm Allergy Drug Targets*. Mar 2009;8(1):11-16.
257. Biteker M, Duran NE, Biteker FS, et al. Allergic myocardial infarction in childhood: Kounis syndrome. *Eur J Pediatr*. Jan 2010;169(1):27-29.
258. Thomas M, Crawford I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emerg Med J*. Apr 2005;22(4):272-273.
259. Banerji A, Long AA, Camargo CA, Jr. Diphenhydramine versus nonsedating antihistamines for acute allergic reactions: a literature review. *Allergy Asthma Proc*. Jul-Aug 2007;28(4):418-426.
260. Clark S, Long AA, Gaeta TJ, Camargo CA, Jr. Multicenter study of emergency department visits for insect sting allergies. *J Allergy Clin Immunol*. Sep 2005;116(3):643-649.
261. Clark S, Bock SA, Gaeta TJ, Brenner BE, Cydulka RK, Camargo CA. Multicenter study of emergency department visits for food allergies. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 2004;113(2):347-352.
262. Jones DH, Romero FA, Casale TB. Time-dependent inhibition of histamine-induced cutaneous responses by oral and intramuscular diphenhydramine and oral fexofenadine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. May 2008;100(5):452-456.
263. Tole JW, Lieberman P. Biphasic anaphylaxis: review of incidence, clinical predictors, and observation recommendations. *Immunol Allergy Clin North Am*. May 2007;27(2):309-326, viii.
264. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW. Anaphylaxis and anesthesia: controversies and new insights. *Anesthesiology*. Nov 2009;111(5):1141-1150.
265. Stevenson DD. Aspirin and NSAID sensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. Aug 2004;24(3):491-505, vii.
266. Ring J, Behrendt H. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. Classification and pathophysiology. *Clin Rev Allergy Immunol*. Winter 1999;17(4):387-399.
267. Finnerty JP, Summerell S, Holgate ST. Relationship between skin-prick tests, the multiple allergosorbent test and symptoms of allergic disease. *Clin Exp Allergy*. Jan 1989;19(1):51-56.
268. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am*. Aug 2009;29(3):585-606.
269. Kelso JM, Li JT, Nicklas RA, et al. Adverse reactions to vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Oct 2009;103(4 Suppl 2):S1-14.
270. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. Oct 2003;58(10):961-972.
271. Warrington RJ, McPhillips S. Independent anaphylaxis to cefazolin without allergy to other beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. Aug 1996;98(2):460-462.

272. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. Jan 2002;57(1):45-51.
273. Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol*. Jun 1999;103(6):1186-1190.
274. Skin tests used in type I allergy testing Position paper. Sub-Committee on Skin Tests of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 1989;44 Suppl 10:1-59.
275. Bousquet J, Muller UR, Dreborg S, et al. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. Position paper of the Working Group on Immunotherapy of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. Aug 1987;42(6):401-413.
276. Georgitis JW, Reisman RE. Venom skin tests in insect-allergic and insect-nonallergic populations. *J Allergy Clin Immunol*. Dec 1985;76(6):803-807.
277. Blanca M, Romano A, Torres MJ, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. Feb 2009;64(2):183-193.
278. Ott H, Baron JM, Heise R, et al. Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy. *Allergy*. Nov 2008;63(11):1521-1528.
279. Wohrl S, Vigl K, Zehetmayer S, et al. The performance of a component-based allergen-microarray in clinical practice. *Allergy*. May 2006;61(5):633-639.
280. M.C. García Avilés MLSL, T. Lobera Labairu, M.T. Gracia Bara, J. Quiralte Enríquez. *Diagnóstico de la alergia a los fármacos*. Vol II 2007.
281. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. Sep 2003;58(9):854-863.
282. Koplin JJ, Martin PE, Allen KJ. An update on epidemiology of anaphylaxis in children and adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Oct 2011;11(5):492-496.
283. Gelincik A, Demirturk M, Yilmaz E, et al. Anaphylaxis in a tertiary adult allergy clinic: a retrospective review of 516 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Feb 2013;110(2):96-100.
284. De Swert LF, Bullens D, Raes M, Dermaux AM. Anaphylaxis in referred pediatric patients: demographic and clinical features, triggers, and therapeutic approach. *Eur J Pediatr*. Nov 2008;167(11):1251-1261.
285. de Silva IL, Mehr SS, Tey D, Tang ML. Paediatric anaphylaxis: a 5 year retrospective review. *Allergy*. Aug 2008;63(8):1071-1076.
286. Boros CA, Kay D, Gold MS. Parent reported allergy and anaphylaxis in 4173 South Australian children. *J Paediatr Child Health*. Feb 2000;36(1):36-40.
287. Gissler M, Jarvelin MR, Louhiala P, Hemminki E. Boys have more health problems in childhood than girls: follow-up of the 1987 Finnish birth cohort. *Acta Paediatr*. Mar 1999;88(3):310-314.
288. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Eisner MD. Asthma and the prospective risk of anaphylactic shock and other allergy diagnoses in a large integrated health care delivery system. *Ann Allergy Asthma Immunol*. May 2010;104(5):371-377.
289. Chiu AM, Kelly KJ. Anaphylaxis: drug allergy, insect stings, and latex. *Immunol Allergy Clin North Am*. May 2005;25(2):389-405, viii.
290. Lieberman P. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. *Allergy: principles, and practice Section E*. Vol Volume II. 5th edn ed. St. Louis: Mosby; 1998:1079-1092.

291. Simons FE, Peterson S, Black CD. Epinephrine dispensing patterns for an out-of-hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. Oct 2002;110(4):647-651.
292. Yocum MW, Khan DA. Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: a 3-year survey. *Mayo Clin Proc*. Jan 1994;69(1):16-23.
293. Peng MM, Jick H. A population-based study of the incidence, cause, and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Arch Intern Med*. Feb 9 2004;164(3):317-319.
294. Arroabarren E, Lasa EM, Olaciregui I, Sarasqueta C, Munoz JA, Perez-Yarza EG. Improving anaphylaxis management in a pediatric emergency department. *Pediatr Allergy Immunol*. Nov 2011;22(7):708-714.
295. Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy*. Feb 2004;34(2):285-290.
296. Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A, et al. Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. *Clin Exp Allergy*. Dec 2011;41(12):1767-1776.
297. Eigenmann PA, Pastore FD, Zamora SA. An Internet-based survey of anaphylactic reactions to foods. *Allergy*. Jun 2001;56(6):540-543.
298. Banerji A, Rudders SA, Corel B, Garth AM, Clark S, Camargo CA, Jr. Repeat epinephrine treatments for food-related allergic reactions that present to the emergency department. *Allergy Asthma Proc*. Jul-Aug 2010;31(4):308-316.
299. Oren E, Banerji A, Clark S, Camargo CA, Jr. Food-induced anaphylaxis and repeated epinephrine treatments. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Nov 2007;99(5):429-432.
300. van der Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated anaphylaxis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974-1994) and review of the literature. *Clin Exp Allergy*. Dec 1996;26(12):1355-1363.
301. Asero R. Oral aspirin challenges in patients with a history of intolerance to single non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy*. Jun 2005;35(6):713-716.
302. Sanchez-Borges M. Clinical Management of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Hypersensitivity. *The World Allergy Organization journal*. Feb 2008;1(2):29-33.
303. Doña I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(5):363-371.
304. Moreno E, Davila I, Laffond E, Gracia T, Munoz F, Lorente F. Immediate allergic reactions to beta-lactams: diagnostic accuracy of skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Jul 2011;107(1):89-90.
305. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*. Feb 2008;63(2):226-232.
306. Stoevesandt J, Hain J, Kerstan A, Trautmann A. Over- and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. Sep 2012;130(3):698-704 e691.
307. Potier A, Lavigne C, Chappard D, et al. Cutaneous manifestations in Hymenoptera and Diptera anaphylaxis: relationship with basal serum tryptase. *Clin Exp Allergy*. May 2009;39(5):717-725.
308. Greenhawt M, Akin C. Mastocytosis and allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Oct 2007;7(5):387-392.

309. Hoshino C, Narita M. Anisakis simplex-induced anaphylaxis. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. Aug 2011;17(4):544-546.
310. Audicana MT, Fernandez de Corres L, Munoz D, Fernandez E, Navarro JA, del Pozo MD. Recurrent anaphylaxis caused by Anisakis simplex parasitizing fish. *J Allergy Clin Immunol*. Oct 1995;96(4):558-560.
311. Fernández L dC, M. D. Del Pozo MD, F. Aizpuru F, Buendía E. Prevalence of Anisakis simplex sensitisation in three Spanish areas, in relation to the fish intake rates. Relevance of Anisakis simplex allergy. Multicentre Study of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology. *Alergol Inmunol Clin* 2001;16::337-346.
312. Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Annals of allergy*. Oct 1994;73(4):309-314.
313. Rodriguez M, Vega F, Garcia MT, et al. Hypersensitivity to latex, chestnut, and banana. *Annals of allergy*. Jan 1993;70(1):31-34.
314. Cabanes N, Igea JM, de la Hoz B, et al. Latex allergy: Position Paper. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(5):313-330; quiz follow 330.
315. Brehler R, Theissen U, Mohr C, Luger T. "Latex-fruit syndrome": frequency of cross-reacting IgE antibodies. *Allergy*. Apr 1997;52(4):404-410.
316. Blanco C, Diaz-Perales A, Collada C, et al. Class I chitinases as potential panallergens involved in the latex-fruit syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 1999;103(3 Pt 1):507-513.