

UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD



TESIS DOCTORAL

***“ESTUDIO OBSERVACIONAL SOBRE LA
RECURRENCIA DE LA ANAFILAXIA”***

TESIS DOCTORAL PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

M^a Victoria Múgica García

Director de tesis: **Miguel Ángel Tejedor Alonso**

Tutor de tesis: **Jesús Estéban Hernández**

**D. MIGUEL ANGEL TEJEDOR ALONSO, PROFESOR DE MEDICINA DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA
UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS**

C E R T I F I C A :

Que el proyecto de tesis doctoral titulado ***“ESTUDIO OBSERVACIONAL SOBRE LA RECURRENCIA DE LA ANAFILAXIA”***, ha sido realizado bajo mi dirección por Dña. M^a Victoria Múgica Garcia, y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Alcorcón, a siete de octubre de dos mil once.

Fdo: Dr. D. Miguel Angel Tejedor Alonso

AGRADECIMIENTOS

Durante estos años son muchas las personas que han participado en este trabajo y a quienes quiero expresar mi gratitud por la inestimable ayuda y el gran apoyo que me han prestado de forma totalmente desinteresada.

En primer lugar, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a **mi director de tesis y jefe, Miguel Ángel Tejedor Alonso, jefe de la Unidad de Alergia del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA) y profesor asociado de la Universidad Rey Juan Carlos**, ya que sin sus ideas y sin sus innumerables conocimientos tanto en medicina como en otros campos de la ciencia hubiese sido imposible la realización de esta tesis. Quiero agradecerle enormemente sus relevantes aportaciones, comentarios y sugerencias durante el desarrollo de esta investigación. Pero sobre todo quiero darle las gracias por su constante y paciente seguimiento y por haber dedicado mucho de su tiempo a leer y corregir mi trabajo todas las veces que ha sido necesario. En definitiva, agradecerle de todo corazón su constante estímulo, insistencia y empuje para finalizar esta tesis y sobre todo por haber estado siempre disponible cuando he necesitado resolver alguna duda.

También quiero dar las gracias a **mi tutor, Jesús Esteban Hernández, profesor del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública e Inmunología y Microbiología Médicas de la Universidad Rey Juan Carlos**, por la lectura del manuscrito, por las sugerencias y críticas constructivas, y por sus valiosas aportaciones y asesorías recibidas sobre todo en relación con la metodología de la investigación.

No puedo olvidar a mis compañeras, a **M^a del Mar Moro** con la que he compartido muchos momentos de desánimo cuando ella también estaba realizando su tesis pero que nos sirvieron para consolarnos mutuamente y darnos fuerza para seguir adelante; a **Ana Rosado, Concepción Vila, M^a Dolores Alonso y demás personal de enfermería de la Unidad de Alergia del HUFA** por sus constantes palabras de ánimo y su apoyo en los momentos difíciles.

Quiero agradecer especialmente a **M^a del Mar Moro, Concepción Vila, Ana Rosado y Patricia Rojas** por haber participado en la realización de este trabajo.

Finalmente quiero dedicar esta tesis a mis padres quienes siempre han entendido mis ausencias y compartido mis malos momentos incluso en la distancia y quienes no han dejado de animarme, ayudarme y apoyarme en todos estos años.

“La ciencia, a pesar de sus progresos increíbles, no puede ni podrá nunca explicarlo todo. Cada vez ganará nuevas zonas a lo que hoy parece inexplicable. Pero las rayas fronterizas del saber, por muy lejos que se eleven, tendrán siempre delante un infinito mundo de misterio”.

Gregorio Marañón

A mis padres
con todo mi cariño
y agradecimiento

ÍNDICE

1. ÍNDICE.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	7
2.1 DEFINICIÓN DE ANAFILAXIA.....	9
2.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA HISTORIA NATURAL DE LA ANAFILAXIA	12
2.2.1 Factores de riesgo de la anafilaxia	13
2.2.2 Agentes causantes de anafilaxia	19
2.3 FACTORES DE RIESGO DE LA RECURRENCIA DE LA ANAFILAXIA	20
2.3.1 Estudios de recurrencia de la anafilaxia de cualquier etiología	20
2.3.2 Estudios de recurrencia de la anafilaxia idiopática.....	28
2.3.3 Estudios de recurrencia de otras anafilaxias específicas.....	31
2.3.4 Resumen de los factores de riesgo de recurrencia de anafilaxia, agrupado por factores de riesgo.....	36
2.3.5 Debilidades de los estudios de recurrencia de anafilaxia.....	40
2.4 MOTIVACIÓN DEL ESTUDIO	42
3. OBJETIVOS	45
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	47
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	47
4. METODOLOGÍA.....	49
4.1 TIPO DE ESTUDIO.....	51
4.2 CONTEXTO O ÁMBITO DEL ESTUDIO	53
4.3 DEFINICIONES.....	53
4.3.1 Definición de Caso.....	54
4.3.2 Definición de severidad de la anafilaxia.....	57
4.3.3 Definición de primer episodio de anafilaxia.....	57
4.3.4 Definición de recidiva	58
4.3.5 Definición de alérgenos con reactividad cruzada	58
4.3.6 Cuadros clínicos no considerados como casos	59
4.4 MUESTRA.....	60
4.4.1 Criterios de Inclusión	60
4.4.2 Criterios de Exclusión.....	60
4.5 RECOGIDA DE DATOS.....	61
4.5.1 Recogida de datos en la Unidad de Urgencias.....	61
4.5.2 Recogida de datos en pacientes con anafilaxia durante su estancia en HUFA	63
4.5.3 Recogida de datos en la Consulta de Alergia.....	67
4.5.4 Recogida de datos en Atención Primaria.....	67
4.5.5 Episodios de anafilaxias repetidas en los diferentes Niveles Asistenciales.....	68
4.6 CUESTIONARIO PARA IDENTIFICAR LAS RECURRENCIAS DE ANAFILAXIA.....	68
4.6.1 Cuestionario domiciliario.....	68
4.6.2 Entrevista telefónica	69
4.6.3 Análisis de datos de los cuestionarios.....	69
4.6.4 Evaluación de la claridad y comprensión del cuestionario	70
4.6.5 Validez del cuestionario	70
4.7 VARIABLES.....	72
4.8 TÉCNICAS ESTADÍSTICAS	73
4.8.1 Estadísticos.....	73
4.8.2 Tamaño de la muestra	75
4.9 ANEXOS	77
4.9.1 ANEXO I: CUESTIONARIO REMITIDO A LOS PACIENTES, Y UTILIZADO EN LA ENCUESTA TELEFÓNICA.....	77
Cuestionario.....	80
4.9.2 ANEXO II. VARIABLES UTILIZADAS EN EL ESTUDIO	84

4.9.2.1 Variables relacionadas con el paciente.....	84
4.9.2.2 Variables relacionadas con la valoración del paciente en la Unidad de Alergia.....	85
4.9.2.3 Variables de estratificación.....	85
5. RESULTADOS.....	87
5.1 ANÁLISIS DE LA VALIDEZ DEL CUESTIONARIO	89
5.1.1 Análisis de la validez interna.....	89
5.1.2 Análisis de la validez externa	94
5.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO	99
5.2.1 Descripción de la cohorte por sexo, edad, procedencia y antecedentes personales	99
5.2.2 Características del primer episodio de anafilaxia previo a la recidiva.....	101
5.3 ASISTENCIA ALERGOLÓGICA DE LOS PACIENTES DE LA COHORTE QUE CONTESTARON AL CUESTIONARIO.....	106
5.3.1 Tiempos entre primer episodio y tiempos de consulta	106
5.3.2 Concordancia diagnóstica entre diagnósticos de Urgencias y Consulta de Alergia	107
5.4 CARACTERÍSTICAS DE LAS RECIDIVAS	108
5.4.1 Tiempo de latencia y duración de los episodios.....	108
5.4.2 Número de recidivas.....	109
5.4.3 Síntomas de las recidivas	111
5.4.4 Conocimiento de la etiología de la recidiva.....	112
5.4.5 Tratamientos	115
5.4.6 Asistencia temporal alergológica.....	120
5.5 INCIDENCIA DE LAS RECIDIVAS	120
5.5.1 Incidencias acumuladas de las recidivas.....	120
5.5.2 Tasas de incidencia de primera recurrencia de anafilaxia.....	125
5.5.3 Estudio de supervivencia de la primera recidiva según grandes causas de anafilaxia o subtipos de anafilaxia.....	132
5.5.4 Tasa simple de recurrencia anual.....	134
5.5.5 Resumen de los 2 tipos de análisis de las tasas de incidencia de la recurrencia.....	141
5.6 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS RECIDIVAS SEGÚN GRANDES CAUSAS O SUBTIPOS DE ANAFILAXIA	142
5.6.1 Etiología de los episodios de recidivas.....	142
5.6.2 Relaciones temporales entre los episodios.....	142
5.6.3 Auto-tratamiento de los episodios de recidiva de la anafilaxia	143
5.6.4 Tratamientos de los episodios de anafilaxia en los servicios de Urgencias, según lo percibido por los pacientes.....	149
5.6.5 Análisis de los síntomas de las recidivas.....	153
5.6.6 Análisis de la gravedad de las recidivas con respecto al primer episodio.....	155
5.7 ESTUDIO ANALÍTICO BIVARIANTE: FACTORES ASOCIADOS A LA RECIDIVA DE LA ANAFILAXIA	157
5.7.1 Factores de riesgo de recidiva según variables demográficas.....	157
5.7.2 Variables clínicas	159
5.8 ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	162
5.8.1 Análisis de la primera recidiva mediante Regresión de Cox.....	162
5.8.2 Análisis de las recurrencias anuales simples de anafilaxia mediante Regresión de Poisson.....	165
5.8.3 Regresión Logística Ordinal.....	168
5.8.4 Comparación de resultados según los diferentes análisis realizados	170
6. DISCUSIÓN.....	173
6.1 PRINCIPALES RESULTADOS DE NUESTRO ESTUDIO A DESTACAR.....	175
6.2 ANÁLISIS DE LA VALIDEZ DEL CUESTIONARIO	175
6.3 CARACTERÍSTICAS DE NUESTRA COHORTE COMPARADA CON LA DE OTROS ESTUDIOS	179
6.4 NÚMERO DE RECIDIVAS	181
6.5 INCIDENCIA DE ANAFILAXIA	183

6.5.1	<i>Incidencia general de recurrencia</i>	183
6.5.2	<i>Incidencia por subtipos de anafilaxia</i>	188
6.6	SEVERIDAD DE LAS RECIDIVAS DE ANAFILAXIA.....	195
6.7	FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA.....	197
6.7.1	<i>Atopia y subtipos de anafilaxia</i>	197
6.7.2	<i>Factores demográficos</i>	201
6.8	TRATAMIENTOS USADOS EN LAS RECIDIVAS.....	202
6.8.1	<i>Prescripción y uso de adrenalina en las recidivas</i>	202
6.8.2	<i>Prescripción y uso de medicación oral en las recidivas</i>	207
6.8.3	<i>Otros tratamientos usados en las recidivas en los Servicios de Urgencias</i>	208
6.9	CONOCIMIENTO Y EVITACIÓN DEL PACIENTE DE LOS EPISODIOS DE ANAFILAXIA.....	209
6.10	DEBILIDADES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	210
7.	CONCLUSIONES	215
8.	BIBLIOGRAFÍA	219

ABREVIATURAS

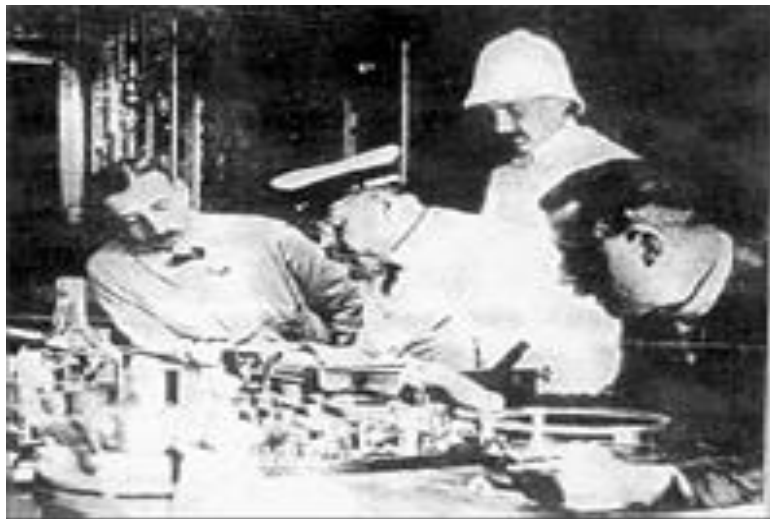
AE	Angioedema
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AFX	Anafilaxia
AINE	Anti-inflamatorios no esteroideos
AP	Antecedentes Personales
CAM	Comunidad Autónoma de Madrid
CIAP	Clasificación Internacional de Atención Primaria
CIE-9	Código Internacional de Enfermedades, edición 9ª
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos de Hospitalización
DDD	Dosis Diarias Adquiridas
DGFPS	Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios
DNI	Documento Nacional de Identidad
EAACI	European Academy of Allergology and Clinical Immunology
EE.UU	Estados Unidos
FAAN	Food Allergy and Anaphylaxis Network
FIS	Fondo de Investigación Sanitaria
HUFA	Hospital Universitario Fundación Alcorcón
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Intervalo de confianza
IECA	Inhibidor del Enzima Convertidor de Angiotensina
IgE	Inmunoglobulina E
IgG	Inmunoglobulina G
LTP	Lipid Transfer Protein
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Disease
PAF	Platelet Activating Factor
PC	Pruebas cutáneas
SEAIC	Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica
TAC	Tomografía Axial Computarizada
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UR	Urticaria
WAO	World Allergy Organization

2. INTRODUCCIÓN



2.1 DEFINICIÓN DE ANAFILAXIA

A principios del siglo XX, Richet y Portier, investigando la tolerancia al veneno de *Physalia physalis*, desarrollaron la hipótesis de que la administración repetida de pequeñas cantidades de la toxina de esta anémona podría conferir protección frente a la misma (*phylaxis*). Uno de los perros utilizados en la investigación presentó un cuadro de vómitos, diarrea sanguinolenta, síncope, inconsciencia y asfixia, que le provocó la muerte pocos minutos después de la segunda inyección de la toxina. El desalentador resultado, contrario a su hipótesis de trabajo, les llevó a catalogar la reacción como *ana-phylaxis*. Estos autores fueron los primeros en definir el término que ha persistido hasta la actualidad¹.



Charles Richet, el Príncipe Alberto I, Paul Portier y un asistente en el laboratorio del yate Princesa Alicia.

Desde siempre se conoce la anafilaxia como una reacción generalizada o sistémica que puede ser grave y potencialmente mortal, con un inicio a menudo muy rápido y que es debida al resultado de la acción de los mediadores químicos liberados de los mastocitos o los basófilos sobre uno o más órganos diana. Los síntomas pueden oscilar desde un cuadro cutáneo hasta la obstrucción de la vía respiratoria superior con o sin colapso vascular.

La anafilaxia puede estar producida por un mecanismo inmunológico de hipersensibilidad inmediata mediado por la Inmunoglobulina E (IgE), o bien desencadenarse por mecanismos no inmunológicos. Los agentes desencadenantes pueden ser múltiples² siendo los factores etiológicos más comunes los fármacos³, alimentos⁴, látex⁵, anisakis simplex⁶, picaduras de himenópteros⁷ o ejercicio físico⁸. Hay ocasiones en las que no se puede determinar ningún agente causal⁹.

Los diversos autores que han realizado estudios sobre anafilaxia han utilizado diferentes definiciones de la misma debido a que no existe una definición universalmente aceptada y validada de anafilaxia¹⁰⁻¹⁹, es decir, no hay consenso acerca de los síntomas y signos de la anafilaxia que deben estar presentes y el grado de los mismos.

Para solucionar este problema, en los últimos años varios grupos de expertos a nivel internacional, han consensuado definiciones de anafilaxia o criterios para el diagnóstico de la misma, con el objetivo de que puedan ser utilizados de forma universal y sirvan para poder identificar con toda seguridad a los pacientes que sufren anafilaxia y así poder instaurar las medidas de manejo adecuadas.

En **2001** la **Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica** (European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)²⁰ realizó una revisión de la nomenclatura de los términos usados en alergia para su estandarización y posterior uso general de los mismos.

Esta institución define la anafilaxia como una reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica, grave y potencialmente mortal, cuyo desarrollo suele ser gradual y que suele comenzar con prurito de garganta, palmas o plantas, pudiendo producirse reacciones en otros órganos siendo común la presencia de asma grave y pudiendo finalizar con hipotensión y shock. Se considera que no es precisa la presencia de estas últimas para considerar una reacción como anafilaxia.

Así mismo, se clasifica la *anafilaxia* en *alérgica* cuando está producida por un mecanismo inmunológico como por ejemplo la participación de IgE, IgG (inmunoglobulina G) o inmunocomplejos, y en *no alérgica* cuando está producida por mecanismos no inmunológicos.

En **2003** la **Organización Mundial de Alergia** (World Allergy Organization) (WAO)²¹ revisó la nomenclatura realizada por la EAACI y estableció la misma definición para la anafilaxia.

En **2005** el **Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas** (The National Institute of Allergy and Infectious Disease) (NIAID) y la **Red de Alergia a Alimentos y Anafilaxia** (The Food Allergy and Anaphylaxis Network) (FAAN) junto con representantes de **otras Sociedades Científicas** (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, y The Australasian College for Emergency Medicine)²², se reunieron por segunda vez para conseguir un acuerdo internacional sobre la definición de anafilaxia. El objetivo era obtener una definición universalmente aceptada y establecer criterios clínicos que pudieran identificar de forma segura los casos de anafilaxia con alta precisión.

Definieron la anafilaxia como una reacción alérgica sistémica grave, potencialmente fatal, la cuál ocurre inmediatamente después del contacto con una sustancia causante de alergia.

Establecieron los criterios clínicos para el diagnóstico de la anafilaxia, de tal manera que la anafilaxia es altamente probable cuando se cumplen alguno de los 3 criterios siguientes:

Criterio 1. Comienzo agudo de una enfermedad (minutos a varias horas) con implicación de la piel, tejido mucoso o ambos (por ejemplo: habones generalizados, prurito o enrojecimiento, hinchazón de labios-lengua-úvula), y por lo menos uno de los siguientes:

- Compromiso respiratorio (por ejemplo: disnea, sibilancias, broncoespasmo, estridor, pico flujo espiratorio reducido, hipoxemia).
- Disminución de la presión sanguínea o síntomas asociados de fracaso o disfunción de órganos (por ejemplo: colapso, síncope, incontinencia).

Criterio 2. Dos o más de los siguientes hechos que ocurran rápidamente tras exposición a un alérgeno probable para ese paciente (minutos o varias horas):

- Afectación de la piel o tejido mucoso (por ejemplo: habones generalizados, prurito o enrojecimiento, hinchazón de labios-lengua-úvula).
- Compromiso respiratorio (por ejemplo: disnea, sibilancias, broncoespasmo, estridor, pico flujo espiratorio reducido, hipoxemia).
- Disminución de la presión sanguínea o síntomas asociados de fracaso o disfunción de órganos (por ejemplo: colapso, síncope, incontinencia).
- Síntomas gastrointestinales persistentes (por ejemplo: dolor abdominal, vómitos).

Criterio 3. Disminución de la presión sanguínea tras exposición a un alérgeno conocido para ese paciente (minutos o varias horas):

- Niños: tensión arterial sistólica baja (según edad) o descenso mayor de 30%.
- Adultos: tensión arterial sistólica menor de 90 mm Hg o descenso mayor del 30% respecto de la basal.

En el futuro, habrá que comprobar si esta última definición de 2005 establecida por el NIAID y la FAAN²² es universalmente aceptada, si es útil para detectar con seguridad los casos de anafilaxia y en consecuencia poder establecer un adecuado manejo de la misma, y si sirve para que los estudios sobre anafilaxia utilicen criterios homogéneos y puedan ser comparables.

Como consecuencia de la falta de una definición universal de la anafilaxia, los estudios epidemiológicos de la anafilaxia han incluido poblaciones heterogéneas tanto en los procesos patológicos que presentaban como en la gravedad de los mismos. Por lo tanto, se han obtenido cifras variables de incidencia, prevalencia y recurrencia que hacen difícil la comparación de los resultados entre los diversos estudios.

2.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA HISTORIA NATURAL DE LA ANAFILAXIA

Existe un escaso conocimiento de la *historia natural de la anafilaxia* en general, disponiendo actualmente solo de datos de la historia natural de la anafilaxia para unos pocos determinados agentes o factores productores de procesos de alergia.

Por ejemplo, en la infancia se conoce que la *alergia al huevo*²³⁻²⁷ y a la *leche*²⁸⁻³¹ desaparece en la mayoría de los niños al cabo de unos pocos años.

En el caso de la *alergia a himenópteros* también se ha observado una pérdida o disminución de la sensibilización con el paso del tiempo³²⁻³⁵.

La *anafilaxia por ejercicio* parece ser una condición episódica que tiende a estabilizarse o a decrecer con el tiempo³⁶.

Por último, varios estudios han observado que la *anafilaxia idiopática*^{9,37-41} tiene un buen pronóstico tendiendo con el paso de los años a la remisión. Sin embargo, el estudio de la historia natural de este tipo de anafilaxia puede estar interferido con el hecho de que al ser una patología que puede poner en peligro la vida, en algunos casos no puede suspenderse el tratamiento corticoideo que precisan para prevenir las recidivas de los episodios.

En general, parece que el pronóstico de la anafilaxia dependerá de la historia natural de la sensibilización a algunos de los agentes causantes, de la capacidad de evitación de los factores desencadenantes o cofactores, de la posibilidad de tratamiento inmunoterápico y del establecimiento de medidas de auto-tratamiento. Sin embargo, en ocasiones parece que el riesgo de recurrencia en la anafilaxia es crónico siendo la presentación de los episodios impredecible.

2.2.1 Factores de riesgo de la anafilaxia

Antes de comentar los factores de riesgo de la recurrencia de la anafilaxia haremos un breve repaso de los factores de riesgo de la anafilaxia en general ya que suelen coincidir en gran número.

De la influencia de diversos factores en la aparición de la anafilaxia se ha descrito lo siguiente:

EDAD

Sheik y Alves⁴², en un estudio en el que analizan las admisiones en Urgencias por anafilaxia entre los años 1991 y 1995 en los Hospitales del Servicio Nacional de Salud de

Inglaterra, observaron un aumento gradual de casos de anafilaxia durante la infancia produciéndose posteriormente un pico entre los 15 y 55 años con una posterior disminución regular con el incremento de edad a partir de los 55 años. Postulan que estos resultados pudieran estar en relación con la mayor incidencia en esta misma edad de otros desordenes alérgicos como rinitis y asma.

Simons y col⁴³, en un estudio de la epidemiología de la anafilaxia realizado a través del estudio del patrón de las prescripciones de adrenalina recogidas en las bases de datos de las farmacias durante 5 años (1995-2000) en Manitoba (Canadá), encontraron diferencias en la edad de tal manera que las tasas de dispensación fueron más altas en las edades de 0 a 15 años (1,44%), con disminución progresiva en los grupos de edades de 17 a 64 años (0,9%) y en mayores de 65 años (0,32%).

Pumphrey⁴⁴, en un estudio realizado sobre casos de anafilaxias fatales ocurridas en el Reino Unido desde 1992 y durante 10 años, observó que según la edad la etiología de las anafilaxias era diferente, así en los niños estaban causadas por alimentos y en adultos por himenópteros y fármacos.

Simon y Mulla⁴⁵, estudiaron las muertes por anafilaxia ocurridas en Florida desde 1996 a 2005 mediante el análisis de los códigos diagnósticos de los certificados de defunción, encontrando que los individuos de 35 a 64 años y los mayores de 65 años tenían 6,38 y 14,09 veces respectivamente más probabilidad de morir por anafilaxia que los de edades comprendidas entre 5 y 14 años.

González-Pérez y col⁴⁶ en su estudio de la epidemiología de la anafilaxia realizado en una cohorte de pacientes asmáticos y no asmáticos del Reino Unido, encontraron que los pacientes entre 20 a 49 años mostraron las mayores incidencias de anafilaxia. Sin embargo este grupo no incluyó pacientes entre 0 a 10 años.

SEXO

En general, el sexo no es considerado un factor de riesgo, aunque algunos autores han encontrado diferencias de género.

Sheik y Alves⁴² en su estudio del análisis de los ingresos provenientes de Urgencias por anafilaxia entre los años 1991 y 1995 en los Hospitales del Servicio Nacional de Salud de Inglaterra, observaron un aumento de la incidencia de anafilaxia en mujeres producido principalmente entre los 15 y 55 años coincidiendo con la edad fértil (RR 1,19. CI 95%:1,09-1,29), postulando que los factores endocrinos pudieran ser importantes en la patogénesis como ya se ha objetivado en otras alteraciones inmunes.

Simons y col⁴³ en su estudio sobre los patrones de dispensación de adrenalina, realizado durante 5 años (1995-2000) en Manitoba (Canadá), si encontraron diferencias de sexo. En general la dispensación fue mayor en mujeres (1,0%) que en hombres (0,86%) habiendo diferencias en relación a la edad. En los menores de 15 años se dispensó más en el género masculino y desde los 15 años y hasta la vida adulta la dispensación fue más frecuente en el sexo femenino. En la vejez no hubo diferencias de dispensación entre los sexos.

Cianferoni y col⁴⁷ en un estudio retrospectivo sobre las características clínicas de 113 episodios de anafilaxias que ingresaron en un Hospital Universitario de Florencia (Italia) entre 1985 y 1996, encontraron que las anafilaxias por látex, aspirina y relajantes musculares eran más frecuentes en mujeres, y las anafilaxias por picadura de himenópteros lo eran más en hombres, en concordancia con otros estudios.

En las anafilaxias fatales según el estudio realizado por **Pumphrey**⁴⁴ parece existir igual distribución de casos entre hombres y mujeres en las anafilaxias producidas por alimentos, mientras que los hombres tienen más riesgo de padecer una anafilaxia fatal cuando está producida por contrastes radiológicos o picaduras de himenópteros.

Simon y Mulla⁴⁵ en su estudio de muertes por anafilaxia en Florida no encontraron diferencias en la tasa de mortalidad por anafilaxia entre hombres y mujeres. Observaron que en las mujeres fue más frecuente la muerte por anafilaxia debida a fármacos, y en los hombres más frecuente la muerte por anafilaxia debida a picadura de himenópteros.

González-Pérez y col⁴⁶ encontraron que en sus cohortes de pacientes asmáticos y no asmáticos del Reino Unido hubo un predominio de mujeres, sobre todo en el grupo con asma bronquial.

ETNIA

Existen pocos datos sobre la influencia de la raza en la aparición de la anafilaxia.

En el estudio de **Pumphrey**⁴⁴ sobre anafilaxia fatal en el Reino Unido, se consideró que el número de personas de cada etnia que incluyeron era bajo como para valorar diferencias entre las mismas, aunque observaron una proporción alta no esperada de casos fatales por leche en niños asiáticos o con padres de diferentes etnias.

Simon y Mulla⁴⁵ en el estudio de las muertes por anafilaxia en Florida no encontraron diferencia en la tasa de mortalidad por anafilaxia entre blancos y no blancos.

ATOPIA

La mayoría de los autores están de acuerdo en considerar que existe mayor prevalencia de atopia en las anafilaxias que en la población general.

Yocum y col¹¹ en un estudio retrospectivo en el que analizan la epidemiología de la anafilaxia en la población general de Olmsted County desde 1983 a 1987, encontraron que el 53% de los pacientes que experimentaron anafilaxia tenían atopia y de éstos el 32% presentaba rinitis, 33% asma y 15% dermatitis atópica.

Posteriormente **Decker y col**⁴⁸ realizaron otro estudio retrospectivo de la epidemiología de la anafilaxia en la población general de Olmsted County desde 1990 a 2000 y encontraron cifras similares de atopia (58,8%), presentando asma un 30,3%, rinitis un 28,4% y dermatitis atópica 17,5%.

Cianferoni y col⁴⁷ en el estudio retrospectivo sobre las características clínicas de 113 episodios de anafilaxias que ingresaron en el Hospital Universitario de Florencia (Italia) de 1985 a 1996, encontraron que la mitad de los pacientes tenían historia personal de atopia (urticaria-angioedema, dermatitis atópica, asma y rinitis alérgica). Sin embargo en este estudio las anafilaxias por himenópteros tuvieron menos antecedentes de atopia.

Bohlke y col¹⁶ en un estudio sobre epidemiología de anafilaxia en niños y adolescentes entre 1991 y 1997 incluidos en una organización médica del Estado de Washington en EE.UU., encontraron que el 60% de los pacientes tenía historia de atopia. La prevalencia de la atopia fue diferente según la etiología productora de la anafilaxia y fue más alta en los casos de anafilaxia producida por alimentos y en la anafilaxia de causa desconocida que en las producidas por himenópteros o medicamentos.

Pumphrey⁴⁴ en el estudio sobre anafilaxias fatales del Reino Unido vió que en la mayoría de los episodios producidos por alimentos los individuos tenían asma. Sin embargo no se encontró tanta correlación entre atopia y anafilaxia fatal producida por otras causas.

Pumphrey⁴⁹ en otro estudio sobre anafilaxias fatales del Reino Unido observó que casi todas las anafilaxias fatales ocurrieron en pacientes con asma.

Simon y Mulla⁴⁵ en el estudio de las muertes por anafilaxia ocurridas en Florida encontraron que sólo un 10% tenía asma.

González-Pérez y col⁴⁶ encontraron una incidencia más elevada de anafilaxia en la cohorte con asma (50,45 casos de anafilaxia por 100.000 pacientes-año) que en los pacientes de la cohorte sin asma (21,28 casos de anafilaxia por 100.000 pacientes-año).

En general, se considera que la atopia es un factor de riesgo para la anafilaxia por ejercicio, por alimentos, por látex y la anafilaxia idiopática. No está tan clara la influencia de la atopia en la anafilaxia por himenópteros en la que existe controversia entre los diferentes autores.

FACTORES GEOGRÁFICOS Y SOCIOECONÓMICOS

Sheikh y Alves⁴² en el estudio de la incidencia de anafilaxia en las Urgencias de los Hospitales de Inglaterra entre 1991-1995, encontraron que los casos producidos en las áreas rurales del sudoeste de Inglaterra fueron 2,6 veces superiores (IC 95%: 2,0-3,4) a la tasa encontrada en áreas urbanas deprimidas del noreste de Inglaterra, pudiendo reflejar

variaciones genuinas, diferencias en la dieta, la higiene, las infecciones de la infancia o en el número y tipo de vacunas recibidas.

Pumphrey⁴⁴ en su estudio sobre las anafilaxias fatales del Reino Unido encontró que éstas eran menos frecuentes en áreas rurales.

Black y col⁵⁰ estudiaron la prescripción de adrenalina realizada a los pacientes de la población de Manitoba (Canadá) para conocer la distribución de la anafilaxia en la población general. Obtuvieron la información requerida a través de la base de datos de una red existente para la prescripción de fármacos a nivel extrahospitalario y a través de la cuál también se accedía a la base de datos de las farmacias de la comunidad. Observaron que el nivel socio-económico jugaba un papel importante en la incidencia de la anafilaxia. Encontraron que en la población urbana la prescripción de adrenalina era 2,2 veces más probable en los pacientes de nivel económico alto (1,3%) que en los de nivel económico bajo (0,6%). Cuando se estudió sólo a la población que había consultado a un especialista el patrón de dispensación persistía con igual distribución, luego la falta de prescripción no se debía a la falta de atención especializada en los de nivel económico bajo.

Camargo y col⁵¹ en un estudio epidemiológico de la anafilaxia realizado a través del estudio de las prescripciones de adrenalina recogidas en bases de datos farmacéuticas de todos los estados de Estados Unidos en 1994, encontraron diferencias regionales en la prescripción. Los estados del norte fueron los que tuvieron un nivel más alto de prescripciones (8-12 prescripciones por cada 1000 pacientes) mientras que los del sur sólo tuvieron 3 prescripciones por cada 1000 pacientes. Este gradiente norte-sur en las prescripciones pudiera estar en relación con niveles distintos de vitamina D, cuya disminución pudiera relacionarse con un aumento de reacciones alérgicas y de anafilaxia en las citadas poblaciones, lo cuál requiere futuras investigaciones.

2.2.2 Agentes causantes de anafilaxia

Se han descrito múltiples agentes desencadenantes de anafilaxia. No obstante los principales agentes por edades son los alimentos en los niños y los medicamentos en los adultos.

Bohlke y col¹⁶ en el estudio sobre epidemiología de la anafilaxia realizado en niños y adolescentes incluidos en una organización médica de Washington entre 1991 y 1997, encontraron que la causa más frecuente en esa población fueron los alimentos (51,3%).

Cianferoni y col⁵² en un seguimiento durante 7 años realizado a niños con anafilaxia en un Hospital de Florencia (Italia), observaron que la causa más frecuente en esta población fueron los alimentos (57%).

Cianferoni y col⁴⁷ en su estudio retrospectivo sobre las características clínicas de 113 episodios de anafilaxias que ingresaron en un Hospital Universitario de Florencia entre 1985 y 1996, encontraron que la causa más frecuente de anafilaxia en adultos fueron los fármacos (49%).

Brown y col¹⁴ en un estudio sobre las anafilaxias en pacientes adultos vistas en un Departamento de Urgencias de un Hospital de Brisbane (Australia) durante un año, observaron que la causa más frecuente de las mismas fueron los fármacos (28%).

Pumphrey⁴⁴ en su estudio sobre las anafilaxias fatales ocurridas en el Reino Unido encontró que el 37% fueron debidas a fármacos, el 27% a alimentos, el 22% a picaduras de himenópteros y el 5% a medios de contraste radiológico.

Simon y Mulla⁴⁵ en el estudio de las muertes por anafilaxia realizado en Florida encontraron que un 50% fueron debidas a fármacos, 20% a picadura de himenópteros, 16% a alimentos y 14% a medios de contraste radiológico.

González-Pérez y col⁴⁶ en las cohortes comentadas encuentran que los medicamentos son responsables del 27% de los casos, los alimentos del 24% y las picaduras de insectos del 12%.

2.3 FACTORES DE RIESGO DE LA RECURRENCIA DE LA ANAFILAXIA

Sólo unos pocos de los trabajos que estudian la recurrencia de la anafilaxia realizan un análisis de los factores de riesgo de la misma.

2.3.1 Estudios de recurrencia de la anafilaxia de cualquier etiología

Kemp y col⁵³ realizaron un estudio retrospectivo desde enero de 1978 a marzo de 1992 en el que mediante revisión de historias clínicas seleccionaron 266 pacientes con anafilaxia (de 12 a 75 años) vistos en una Clínica de Alergia de Memphis (Tennessee, EE.UU.). Además enviaron un cuestionario al domicilio de 145 pacientes de los cuáles respondieron 102 (70%), y a 22 de 68 pacientes con anafilaxia idiopática se les realizó una entrevista telefónica. No aportan información sobre el tiempo de seguimiento de los pacientes.

Para estos autores la anafilaxia es una reacción inmunológica aguda que puede poner en peligro la vida y que consta de varios signos y síntomas solos o en combinación: eritema difuso, prurito, urticaria, angioedema, broncoespasmo, edema laríngeo, hiperperistaltismo, hipotensión o arritmias cardiacas. No consta el tiempo de seguimiento.

Del total de los 266 pacientes, 162 (61%) presentaron 3 o más episodios, 41 (15%) tuvieron 2 episodios y 63 (24%) sólo presentaron un episodio. No ocurrió ninguna muerte.

De los 102 pacientes que respondieron al cuestionario 36 (35%) refirieron haber presentado nuevos episodios de anafilaxia.

De los 34 pacientes con anafilaxia idiopática, 32 (94%) experimentaron un descenso gradual de sus episodios.

Webb y Lieberman⁵⁴ continuaron el estudio retrospectivo de **Kemp y col**⁵³ (266 pacientes con anafilaxia seleccionados entre 1978 a 1992) ampliando el análisis hasta 2003 y añadiendo 335 nuevos pacientes, presentando por lo tanto los resultados de 601 pacientes

con anafilaxia. El seguimiento de la evolución clínica se realizó mediante cuestionarios domiciliarios que se enviaron a los 335 pacientes incluidos en la nueva revisión. No aportan información sobre el tiempo de seguimiento de los pacientes. En este estudio se obtuvieron resultados similares a los aportados por **Kemp y col**⁵³.

De los 112 (33,4%) pacientes que respondieron al cuestionario, 74 (66%) manifestaron encontrarse en remisión y 38 (34%) habían presentado una nueva reacción. En cuanto a la severidad de los sucesivos episodios, un 55% de los pacientes refirió un descenso de la severidad de los nuevos episodios, un 18% no presentó cambios, en un 16% aumentó la severidad y en un 11% la severidad fue variable. No hubo ninguna muerte.

Para estos autores existe un buen pronóstico de la anafilaxia ya que en este estudio 85% de los pacientes habían alcanzado la remisión o referían disminución de la severidad de los sucesivos episodios. La buena evolución puede deberse a la educación del paciente, al uso temprano de adrenalina y a la evitación de los agentes desencadenantes.

Dibs y Baker⁵⁵ realizaron un estudio retrospectivo durante 5 años (1990-1994) en un Hospital de Filadelfia en el que a través de la revisión de historias clínicas seleccionaron 50 pacientes pediátricos (1-19 años) con anafilaxia. No aportan información sobre el tiempo de seguimiento de los pacientes.

Definen la anafilaxia como una reacción aguda que ocurre como respuesta a un agente identificado o no y que implica al sistema respiratorio y/o cardiovascular. A veces pueden ir acompañados de alguna combinación de síntomas dermatológicos, neurológicos y gastrointestinales.

Observaron que solo 5 de los 50 pacientes tuvieron 2 episodios en este periodo de 5 años. En 4 pacientes fueron debidas al látex y en otro al cacahuete. No se produjo ninguna muerte.

Novembre y col⁵⁶ realizaron un estudio prospectivo de 76 niños (1 mes a 16 años) con anafilaxia remitidos a la Consulta de Alergia de un Hospital de Florencia durante dos años (1994-1996). Aunque su estudio se basa fundamentalmente en el análisis de las características clínicas y alergológicas de la anafilaxia, aportan algunos datos sobre la

recurrencia de la misma. No aportan información sobre el tiempo de seguimiento de los pacientes.

Consideran anafilaxia cuando están presentes por lo menos dos de los principales síntomas o signos (hipotensión, disnea inspiratoria y urticaria/angioedema) 2 horas después de la exposición a uno de los agentes desencadenantes más probables.

Observaron que 66 (87%) niños presentaron sólo un episodio de anafilaxia, mientras que 10 (13%) tuvieron 2 o más episodios (4 niños con 2 episodios, 4 niños con 3 episodios y 2 niños con 4 y 5 episodios respectivamente).

Cianferoni y col⁵² analizaron la evolución de la anafilaxia en los 76 niños estudiados por **Novembre y col⁵⁶** y que se acaba de comentar.

Los datos de la recurrencia de los episodios de anafilaxia se obtuvieron realizando una entrevista telefónica 7 años después del reclutamiento de los pacientes. No aportan información sobre el tiempo de seguimiento de los pacientes.

De los 46 (60,5%) pacientes que pudieron ser entrevistados 14 (30%) habían presentado nuevos episodios de anafilaxia con la siguiente distribución: 10 pacientes con 1 episodio, 2 pacientes con 2 episodios, 1 paciente con 3 episodios y 1 paciente con 4 episodios. No se produjo ninguna muerte.

Por lo tanto estos autores consideran que existe gran riesgo de recurrencia de la anafilaxia en esta edad.

En cuanto a los factores de riesgo de la recurrencia y en relación con la etiología no encontraron agentes específicos que se relacionasen con un mayor riesgo de recurrencias, si bien las anafilaxias por alimentos, ejercicio o idiopáticas tuvieron una tasa de recurrencia mayor, pero debido al pequeño porcentaje de pacientes recurrentes las diferencias no pueden considerarse relevantes.

Observaron que en la mayoría de los niños diagnosticados de anafilaxia por alimentos (9 pacientes) los episodios de recidiva fueron causados por el mismo alimento, salvo 2 casos.

En relación con la atopia, objetivaron que constituían factores de riesgo para la recurrencia la presencia de dermatitis atópica tanto en el periodo de reclutamiento como en el momento del estudio ($p=0,04$ / $p=0,03$), la presencia de urticaria-angioedema en el momento del estudio ($p=0,0002$) y la existencia de al menos una prueba cutánea positiva para alimentos en el momento de la primera evaluación ($p<0,04$). No objetivaron asociación con la presencia de rinitis o asma.

En cuanto a la edad y el sexo no objetivaron diferencias estadísticamente significativas.

Gold y Sainsbury⁵⁷ realizaron un estudio retrospectivo en el que seleccionaron 86 niños preescolares y escolares con reacciones alérgicas generalizadas a los que se les había prescrito adrenalina auto-inyectable y que habían sido vistos en el Servicio de Alergia Pediátrica de un Hospital de Australia desde enero de 1996 hasta Junio de 1998.

Las reacciones alérgicas generalizadas fueron divididas en dos grupos: 1) Reacciones no anafilácticas: reacciones alérgicas generalizadas ocurridas tras la exposición de un desencadenante confirmado o sospechoso y que cursaban con cuadro cutáneo y/o gastrointestinal solo; 2) Reacciones anafilácticas: reacciones alérgicas generalizadas con síntomas respiratorios y/o cardiovasculares ocurridos tras la exposición de un desencadenante confirmado o sospechoso. Los síntomas cutáneos y gastrointestinales podían estar presentes pero no eran un requisito indispensable.

El estudio de la evolución clínica se realizó mediante encuesta telefónica consiguiendo entrevistar a los padres de 68 niños (80%). El periodo de seguimiento fue de 1477 pacientes-mes con una media de 20 meses.

De los 68 niños entrevistados 37 (54%) presentaron nuevos episodios de anafilaxia con una media de 0,98 episodios por niño y año.

Los 37 pacientes presentaron 121 reacciones alérgicas generalizadas de las cuales 76 fueron reacciones no anafilácticas y 45 fueron reacciones anafilácticas.

De los 76 episodios de reacciones no anafilácticas 34 (45%) se debieron a la exposición de un desencadenante diferente al responsable de los episodios previos.

De los 45 episodios de reacciones anafilácticas 32 (71%) se debieron a la exposición de un desencadenante conocido.

Observaron que los niños con anafilaxia por alimentos tenían 4 veces más probabilidad de presentar nuevos episodios de anafilaxia (tanto de reacciones no anafilácticas como de reacciones anafilácticas) que los niños con anafilaxia por himenópteros. Sin embargo, los 2 niños con anafilaxia idiopática fueron los que experimentaron el mayor número de episodios recurrentes.

Para estos autores la recurrencia de la anafilaxia en niños es un fenómeno frecuente y sobre todo para los niños que presentan anafilaxia por alimentos y anafilaxia idiopática.

Mullins⁵⁸ en Australia realizó un estudio prospectivo cuyo objetivo fue conocer la incidencia de la anafilaxia y los factores de riesgo para la recurrencia de la misma.

Define un episodio como anafilaxia cuando están presentes dos o más de las siguientes manifestaciones: urticaria / angioedema, broncoespasmo, síntomas gastrointestinales o hipotensión.

Durante los años 1995 y 2000 seleccionó 432 pacientes de todas las edades (1-82 años) que habían sido vistos en una Consulta Especializada de Alergia por haber presentado anafilaxia. Posteriormente, en el año 2000 envió a los pacientes un cuestionario domiciliario para conocer si habían presentado nuevos episodios de anafilaxia así como las características de los mismos. En los casos en los que los pacientes no contestaron contactaron con ellos vía telefónica.

Respondieron al cuestionario 304 pacientes (70%) siendo el seguimiento de 674 pacientes-año (rango 1 mes-5,5 años).

De los 304 pacientes que respondieron al cuestionario, 130 (42,8%) refirieron haber presentado nuevos episodios de anafilaxia (de 0 a 18 episodios con una media de 2) siendo

la distribución de los mismos la siguiente: 45 pacientes con 1 episodio, 34 pacientes con 2 episodios, 19 pacientes con 3 episodios y 32 pacientes con más de 3 episodios. Aproximadamente 1 de cada 12 pacientes presentó recurrencia de síntomas por año de seguimiento.

En cuanto a la severidad de los episodios recurrentes fueron leves en 82 pacientes (227 episodios) moderados en 39 pacientes (91 episodios) y graves en 45 pacientes (68 episodios). Sólo un 25% de los pacientes con recurrencias presentaron episodios más graves que los previos. La tasa de recurrencia general y de episodios recurrentes graves fueron de 57 y 10 episodios por 100 pacientes-año respectivamente.

De los datos citados este autor deduce que la recurrencia parece no disminuir con el tiempo. No se produjo ninguna muerte.

En cuanto a los factores de riesgo de la recurrencia y en relación con la etiología, dicho autor observó que numéricamente el desencadenante aislado más frecuente, tanto en las recurrencias graves como en las no graves, fue el cacahuete. Sin embargo, cuando los resultados se expresaban en forma de recurrencia por 100 pacientes-año, los pacientes con más probabilidad de sufrir recurrencia fueron los que tenían anafilaxia idiopática o anafilaxia relacionada con el ejercicio físico.

En casi todas las anafilaxias de etiología conocida el agente desencadenante de los sucesivos episodios de anafilaxia fue el mismo o presentaba reactividad cruzada con el desencadenante del primer episodio. Sólo un 3,8% de pacientes desarrollaron nuevas sensibilizaciones.

La atopia no fue un factor de riesgo para la recurrencia ya que la proporción de pacientes atópicos con síntomas recurrentes fue la misma a la proporción de pacientes en la cohorte inicial.

En este estudio la coexistencia de asma o atopia no constituyeron factores de riesgo para la severidad de los episodios, siendo el único factor de riesgo para los episodios graves la presencia de síntomas graves en el episodio inicial de anafilaxia.

En cuanto al sexo la recurrencia fue más frecuente en mujeres que en hombres (48,5% frente al 36,5%, $p < 0,03$).

Decker y col⁴⁸ realizaron un estudio retrospectivo durante 10 años (1990- 2000) en la población de Olmsted County (Minnesota) en el que seleccionaron 211 pacientes (0,8-78,2 años) con anafilaxia a través de la revisión de las historias clínicas electrónicas. No aportan información sobre el tiempo de seguimiento de los pacientes.

Para clasificar un episodio como anafilaxia se precisaba la presencia de un síntoma de liberación generalizada de mediadores (flushing, prurito, urticaria /angioedema, conjuntivitis) junto con síntomas correspondientes a otros órganos o sistemas como el respiratorio, gastrointestinal o sistema circulatorio.

Aunque fundamentalmente estudiaron la etiología e incidencia de la anafilaxia, apuntan algunos datos sobre la aparición de nuevos episodios. Así de los 211 pacientes con anafilaxia, 45 (21,3%) presentaron un segundo episodio y 11 (5,2%) 3 episodios. El tiempo medio de presentación del segundo episodio fue de 395 días (7 días-13 años).

González-Pérez y col⁴⁶ en el Reino Unido realizaron un estudio cuyo objetivo fue estimar la incidencia de la anafilaxia de cualquier causa y los factores de riesgo de la misma, así como estimar la tasa de recurrencia de la anafilaxia y su asociación con la presencia de asma.

Definen la anafilaxia como una reacción alérgica grave, de comienzo rápido, que puede producir la muerte, que se diagnostica cuando están implicados la piel o el tejido mucoso y existe compromiso respiratorio y/o reducción de la presión sanguínea o se asocian síntomas como hipotensión o síncope, y en la que existe una relación temporal (minutos a horas) con un potencial agente desencadenante.

La selección de pacientes la realizaron a través de una base de datos donde estaban recogidos los datos de la práctica clínica diaria realizada por médicos generales. La población estaba formada por pacientes de 10 a 79 años de edad que hubiesen estado por lo menos durante un año adscritos a un médico general y que por lo menos hubiesen realizado una visita en el año anterior a entrar en el estudio. El periodo de estudio fue desde enero de 1996 a diciembre de 2005.

Estudiaron 2 cohortes: una cohorte con asma (177.000 pacientes) formada por todos los pacientes diagnosticados de asma según la codificación internacional CIE-9 durante o antes del periodo de estudio. Esta cohorte se dividió en un subgrupo que presentaba asma grave (45.103 pacientes) según unos criterios establecidos, y otro subgrupo que presentaba asma sin cumplir los criterios de gravedad establecidos. La segunda cohorte estaba formada por pacientes sin asma (200.000) y cuyas características demográficas eran similares a la cohorte que presentaba asma.

El seguimiento comenzó desde la fecha en que el paciente cumplía los criterios de selección y finalizó en la fecha más temprana en la que se diagnosticaba la anafilaxia, o se producía la muerte, o en el final del periodo de estudio o en el final del seguimiento en la base de datos.

Los casos potenciales de anafilaxia fueron validados contactando con el médico general a través de un cuestionario donde tenían que confirmar la fecha del primer episodio de anafilaxia, anotar los síntomas, el agente responsable, así como informar sobre si habían presentado nuevos episodios de anafilaxia y el intervalo en el que ocurrieron con respecto al primer episodio.

Calcularon la tasa de recurrencia hasta la aparición del segundo episodio, la finalización del periodo del estudio o la muerte.

A través de la base de datos identificaron 675 casos de anafilaxia. El número de cuestionarios respondidos fue de 619 (91,7%) confirmandose 444 casos (72%) de anafilaxia. Como 62 casos no sucedieron durante el periodo del estudio se consideraron 382 casos.

De los 382 casos 82 (21,46%) tuvieron más de una reacción de anafilaxia. La tasa de recurrencia fue de 6-11 episodios por 100 pacientes-año (aunque no aclarado por los autores pensamos que dicha cifra se debe a un intervalo de confianza). En un gran número de casos la recurrencia se asoció a la alergia al trigo y/o el ejercicio.

No hubo diferencia significativa en la tasa de recurrencia entre la cohorte sin asma y la cohorte con asma (10,7 episodios por 100 personas-año vs 8,2 episodios por 100 personas-año) pero si entre la cohorte sin asma y el subgrupo de asma grave (10,7

episodios por 100 personas- año vs 5,5 episodios por 100 personas-año), pero debido al número limitado de casos los autores recomiendan interpretar los resultados con cautela.

En la Tabla 1 se expone un resumen de las principales características de los estudios de recurrencia de todas las etiologías.

2.3.2 Estudios de recurrencia de la anafilaxia idiopática

Khan y Yocum³⁷ en la Clínica Mayo (Rochester) realizaron un estudio retrospectivo entre 1988 y 1992 en el que mediante revisión de historias clínicas identificaron 37 anafilaxias idiopáticas en población adulta. Posteriormente analizaron la evolución de 35 pacientes mediante entrevista telefónica.

Realizaron diagnóstico de anafilaxia cuando los pacientes manifestaban síntomas de obstrucción aérea (edema de lengua, laríngeo o faríngeo o broncoespasmo grave) o hipotensión documentada o síncope. Además todos los pacientes debían presentar síntomas generalizados de liberación de mediadores como urticaria, angioedema, prurito o flushing.

El periodo medio de seguimiento fue de 2,5 años (rango 3 meses - 5 años), observando que 21 pacientes (60%) estaban en remisión, 18 de los cuáles durante más de 1 año. En el resto de los pacientes la frecuencia de los episodios disminuyó en 9 de ellos, se incrementó en 2 de ellos y permaneció igual en 3 de ellos. Por lo tanto, un 86% de pacientes estaba en remisión o había presentado mejoría, mientras que solo un 6% había empeorado.

Observaron remisión en 58% pacientes con episodios infrecuentes de anafilaxia pero solo en un 36% de los que presentaban episodios frecuentes.

Un 55% de pacientes con episodios frecuentes de anafilaxia no recibía tratamiento esteroideo y también presentó mejoría o consiguió la remisión.

Según los datos anteriores, para estos autores el pronóstico de la anafilaxia idiopática es favorable y además observan que algunos pacientes con episodios frecuentes de anafilaxia mejoran sin necesidad de tratamiento esteroideo.

El grupo investigador del **Servicio de Alergia de la Northwestern University de Chicago** ha publicado a lo largo de varios años los resultados de una cohorte de pacientes con anafilaxia idiopática cuyo número se ha ido ampliando. Así **Boxer y col³⁸** comunicaron el resultado de 64 pacientes en 1987, **Wong y col³⁹** de 124 pacientes en 1990, **Orfan y col⁴⁰** de 225 pacientes en 1992 y **Ditto y col⁴¹** de 335 pacientes en 1996. En todos los estudios se obtienen similares cifras de recurrencia por lo que se comenta a continuación la última serie con el mayor número de pacientes de las publicadas por este grupo.

Ditto y col⁴¹ analizaron una serie de 335 pacientes de todas las edades diagnosticados de anafilaxia idiopática. Los datos se obtuvieron a través de la revisión retrospectiva de sus historias clínicas y en algunos casos además se realizó una entrevista telefónica. El periodo de seguimiento fue de 1104 pacientes-año siendo la observación individual desde la primera visita (momento de la consulta) hasta 24 años.

Clasificaron la anafilaxia idiopática en dos grupos: 1) anafilaxia idiopática generalizada cuando existía urticaria o angioedema con broncoespasmo, hipotensión, síncope o síntomas gastrointestinales con o sin compromiso de vías respiratorias superiores; 2) Anafilaxia-angioedema idiopáticos cuando estaba presente una urticaria o angioedema con compromiso de vías respiratorias superiores sin otras manifestaciones sistémicas. Además cada uno de los dos grupos se dividía en frecuente (6 o más episodios al año) e infrecuente (menos de 6 episodios por año). Definen la remisión como la ausencia de episodios durante 1 año sin tratamiento corticoideo.

De los 132 pacientes en los que fue posible realizar el seguimiento observaron que 87 (65%) alcanzaron la remisión en un periodo que osciló desde 1 a 14 años.

En el seguimiento a largo plazo (cuyo tiempo no especifican) que realizaron a 62 pacientes observaron que 50 estaban en remisión con una media de 5,6 años.

Aunque estos autores no analizan factores de riesgo para la recurrencia de la anafilaxia, observan que un 23% de los pacientes presentaba urticaria o angioedema previo al desarrollo de anafilaxia idiopática con un intervalo entre 3 meses a 27 años. Por ello, piensan que en las urticarias-angioedemas no es improbable que se produzca un aumento

en la severidad o frecuencia de los síntomas hasta culminar en un episodio de anafilaxia. Parece que existe un amplio espectro de la enfermedad que iría desde la urticaria o angioedema leves hasta la anafilaxia idiopática sin saber con exactitud el porqué la mayoría de los pacientes con urticaria o angioedema no evolucionan hasta anafilaxia.

Para estos autores el pronóstico de la anafilaxia idiopática es bueno ya que la mayoría de los pacientes alcanza la remisión o logra el control de la enfermedad con tratamiento corticoideo a pesar del desconocimiento del mecanismo por el cuál la prednisona induce la remisión.

Tejedor y col⁹ realizaron un estudio descriptivo transversal de 81 pacientes de todas las edades con anafilaxia idiopática diagnosticados entre 1990 y 1995 en la Unidad de Alergia del Hospital de Albacete, y posteriormente realizaron un análisis prospectivo longitudinal para estudiar la evolución de este tipo de anafilaxia desde que el paciente era diagnosticado y hasta 1995.

Para asumir el diagnóstico de anafilaxia debían estar presentes un cuadro cutáneo (urticaria o angioedema) junto con la implicación de algún órgano vital. Definieron la remisión como la ausencia de episodios de anafilaxia durante más de 1 año sin realizar tratamiento con corticoides.

El seguimiento se realizó a 74 pacientes durante un periodo medio de 24 meses (rango 7-73), objetivando remisión en 56 (76%) pacientes. La duración media de la remisión fue de 2,5 años (rango 1-18). Una vez alcanzada la remisión el 93% de los pacientes permanecieron libres de síntomas.

De los 18 pacientes que no alcanzaron la remisión, 5 (28%) habían tenido algunos periodos de remisión, siendo en uno de los pacientes de hasta 2 años.

Sí a los pacientes que se encontraban en remisión (76%) se sumaban los pacientes que habían presentado disminución en el número de episodios, el número de pacientes en los que se habría obtenido una mejoría aumentaría hasta el 86%.

En esta serie, tanto los pacientes que recibían tratamiento con corticoides como los que no lo recibían, experimentaron un descenso significativo en el número de episodios de anafilaxia durante el primer año de seguimiento.

Por lo tanto, para estos autores los resultados indican que en la mayoría de los pacientes con anafilaxia idiopática existe una tendencia hacia la remisión espontánea, sin poder establecer cual es el papel de los esteroides orales en la remisión de los pacientes que tomaron los mismos durante períodos prolongados.

En la tabla 2 se exponen las principales características de los estudios de la anafilaxia idiopática.

2.3.3 Estudios de recurrencia de otras anafilaxias específicas

Shadick y col³⁶ desde 1980 incluyeron en un registro a 671 pacientes adultos que acudieron a un Hospital de Boston refiriendo síntomas asociados a ejercicio físico. En 1993 enviaron un cuestionario domiciliario a los citados pacientes al que respondieron 365 pacientes (54%), de los cuáles 279 (76%) cumplían criterios de anafilaxia por ejercicio físico. No aportan información sobre el tiempo de seguimiento de los pacientes.

Consideraron que los pacientes cumplían criterios de anafilaxia por ejercicio físico si presentaban síntomas anafilácticos incluyendo hipotensión u obstrucción de vías respiratorias superiores y urticaria o angioedema tras realizar ejercicio físico pero sin un incremento pasivo de la temperatura corporal.

El grupo presentaba una media de 10,6 años de síntomas. Comprobaron que 105 (47%) pacientes refirieron un descenso de la frecuencia de sus episodios de anafilaxia, 102 (46%) pacientes consideraron que la frecuencia de sus episodios era la misma y sólo 17 (7%) pacientes presentaron un aumento de sus episodios.

En el año de respuesta al cuestionario 100 (41%) pacientes refirieron estar libres de síntomas. El promedio de episodios por año en el comienzo de la clínica fue de 14,5 con descenso a 8,3 en el año del análisis.

Mediante un modelo de regresión logística que incluía edad, sexo, factores precipitantes e historia de otras patologías alérgicas, encontraron que el tener historia de otras alergias ($p= 0,14$), especialmente historia de eczema ($p= 0,023$), o el tener una historia familiar de alergia ($p= 0,006$) eran factores predictores para la menor presencia de episodios a lo largo del tiempo. Los autores no comunican las odds ratio.

Estos autores concluyen diciendo que la frecuencia de los episodios tiende a estabilizarse o decrecer con el tiempo, debido a la realización de modificaciones del ejercicio y de evitación de factores ambientales o alimentarios conocidos como desencadenantes.

Helbling y col⁵⁹ realizaron un estudio retrospectivo de 1996 a 1998 en el que mediante revisión de historias clínicas seleccionaron a 226 pacientes de todas las edades con anafilaxia con síntomas circulatorios que acudieron a dos Clínicas de Alergia del Cantón de Berna así como casos proporcionados por los especialistas pertenecientes a la Foederatio Medicorum Helveticorum de Alergia e Inmunología Clínica de ese Cantón y los casos vistos en 17 Hospitales con Unidades de Urgencias de Suiza. No aportan información sobre el tiempo de seguimiento de los pacientes.

En este estudio solo consideraron anafilaxias graves con síntomas circulatorios como hipotensión, shock o inconsciencia.

De los 226 pacientes 214 (94,7%) presentaron solo 1 episodio de anafilaxia, 9 pacientes (4%) 2 episodios y 3 pacientes (1,3%) 3 o más episodios.

Antes del estudio alergológico 6 de los 215 (2,8%) pacientes vistos en las dos Consultas de Alergia habían presentado al menos un primer episodio de anafilaxia. Después de la identificación del agente causal 4 pacientes (1,9%) presentaron anafilaxia de nuevo: 2 por exposición inadvertida al antígeno al que estaban sensibilizados, 1 a través de la comprobación deliberada de la tolerancia por el propio paciente, mientras que el cuarto presentó anafilaxia idiopática.

En el periodo de observación se produjeron 3 muertes. Para estos autores la tasa de recurrencia en este tipo de anafilaxia con participación circulatoria es mínima: 3% y 2% antes y después del estudio alergológico respectivamente.

Pumphrey⁴⁴ desde 1992 y durante 10 años identificó 202 casos de anafilaxia fatal existentes en un registro de anafilaxias fatales del Reino Unido, y los comparó con 1500 pacientes que habían presentado anafilaxia no fatal en el mismo periodo para poder establecer factores de riesgo que predijesen la posibilidad de presentar una recurrencia fatal. No aporta información sobre el tiempo de seguimiento de los pacientes.

La anafilaxia fatal ocurrió como primer episodio en 23 de los 34 pacientes muertos por himenópteros, en 17 de los 24 muertos por antibióticos, en 17 de los 20 muertos por relajantes musculares, en 4 de los 6 muertos por AINE, en 13 de los 13 muertos por otros fármacos y en 10 de los 10 muertos por contrastes radiológicos.

En su análisis no encontró factores de riesgo como la edad, sexo, raza, etiología o atopia que fuesen factores predictores de los episodios recurrentes fatales.

En la tabla 3 se exponen las principales características de las anafilaxias de etiologías específicas.

Autores	Nº pacientes/ edad	Tipo anafilaxia	Definición anafilaxia	Tiempo seguimiento	Recurrencia	F.Riesgo recurrencia
Kemp ⁵³ 1995	. 266 . 12-75 años	Todas etiologías	1 o más órganos (UR/AE; broncoespasmo; hipotensión; etc.)	No tiempo seguimiento	. 76% pacientes . 35% pacientes respondedores cuestionario	No determinados
Webb y Lieberman ⁵⁴ 2003	. 112 . 1-79 años	Todas etiologías	1 o más órganos (UR/AE; broncoespasmo; hipotensión; etc)	No tiempo seguimiento	34% pacientes respondedores cuestionario	No determinados
Dibs y Baker ⁵⁵ 1997	. 50 . 1-19 años	Todas etiologías	Síntomas respiratorios y/o cardiovasculares, con sínt GI, cutáneos o neurológicos	No tiempo seguimiento	10% pacientes	No determinados
Novembre ⁵⁶ 1998	. 76 . 1m-16 años	Todas etiologías	2 o más órganos (UR/AE; disnea; hipotensión)	No tiempo seguimiento	13% pacientes	No determinados
Cianferoni ⁵² 2004	. 46 . 1m-16 años	Todas etiologías	2 o más órganos: (UR/AE; disnea; hipotensión)	No tiempo seguimiento	30% pacientes	. Dermatitis atópica . PC positivas alimentos
Gold y Sainsbury ⁵⁷ 2000	. 68 . Preescolares y escolares	Todas etiologías	1.R. Anafiláctica: síntomas respiratorios y/o cardiovasculares 2.R no anafiláctica: síntomas cutáneos o GI.	1477 pacientes-mes (media 20 m)	. 54% pacientes . 0,98 episodios-niño-año	. Anafilaxia alimentos . Anafilaxia idiopática
Mullins ⁵⁸ 2003	. 304 . 1-82 años	Todas etiologías	2 o más órganos (UR/AE; síntomas GI; broncoespasmo; hipotensión)	674 pacientes/año (1m-5,5 años)	. 42,8% pacientes . 57 episodios/100 pacientes- año	. Género femenino . Anafilaxia por ejercicio . Anafilaxia idiopática
Decker ⁴⁸ 2008	. 211 . 0,8-78,2 años	Todas etiologías	Síntomas cutáneos+síntomas órganos vitales	No tiempo seguimiento	26,6% pacientes	No determinados
González-Pérez ⁴⁶ 2010	. 382 . 10-70 años	Todas etiologías	Implicación piel o tejido mucoso y síntomas respiratorios y/o disminución TA o síncope	6 meses	. 21,46% . 0,06-0,11 episodios pacientes- año	. Asma severo

Tabla 1. Estudios de recurrencia de anafilaxia de todas las etiologías.

F. Riesgo recurrencia: factores de riesgo de recurrencia.

UR/AE: urticaria/angioedema.

Síntomas GI: síntomas gastrointestinales.

PC: pruebas cutáneas.

R. Anafiláctica: reacción anafiláctica.

R. no. anafiláctica: reacción no anafiláctica.

Autores	Nºpacientes/ edad	Tipo anafilaxia	Definición anafilaxia	Tiempo seguimiento	Recurrencia	F. Riesgo recurrencia
Khan y Yocum ³⁷ 1994	. 35 . 26-71 años	Anafilaxia idiopática	Síntomas cutáneos+respiratorios o hipotensión o síncope	3m-5 años media 2,5 años	40% pacientes	No determinados
Ditto ⁴¹ 1996	. 132 . 5-83 años	Anafilaxia idiopática	1.Anafilaxia general:UR/AE con síntomas órganos vitales. 2.Anafilaxia con AE:UR/AE con síntomas vías respiratorias superiores	1104 pacientes- año	35% pacientes	No determinados
Tejedor ⁹ 2002	. 74 . 5-73 años	Anafilaxia idiopática	Síntomas cutáneos+síntomas órganos vitales	7-73 meses (media 24 meses)	24% pacientes	No determinados

Tabla 2. Estudios de recurrencia de la anafilaxia idiopática.

F. Riesgo recurrencia: factores de riesgo de recurrencia.
UR/AE: urticaria/angioedema.

Autores	NºPacientes edad	Tipo anafilaxia	Definición anafilaxia	Tiempo seguimiento	Recurrencia	F. Riesgo recurrencia
Shadick ³⁶ 1999	. 279 . 13-77 años	Anafilaxia por ejercicio físico	Tras ejercicio: hipotensión, obstrucción vías respiratorias superiores, UR/AE	No tiempo seguimiento	59% pacientes en el año de respuesta al cuestionario	No determinados
Helbling ⁵⁹ 2004	. 226 . 5-74 años	Anafilaxia con síntomas circulatorios	Sínt circulatorios: hipotensión,shock, inconsciencia	No tiempo seguimiento	. 3%pacientes antes del estudio . 2%pacientes después del estudio	No determinados

Tabla 3. Estudios de recurrencia de la anafilaxia de etiologías específicas.

F. Riesgo recurrencia: factores de riesgo de recurrencia.
UR/AE: urticaria/angioedema

2.3.4 Resumen de los factores de riesgo de recurrencia de anafilaxia, agrupado por factores de riesgo

Aunque pocos de los estudios comentados analizan los factores de riesgo de la recurrencia, si **agrupamos la información descrita por factores de riesgo**, se establecería como los diferentes factores de riesgo influyen en la recurrencia de la anafilaxia:

SEXO

Mullins⁵⁸ en su estudio realizado en población de todas las edades encuentra que la recurrencia es más frecuente en el género femenino que en el masculino (48% frente al 36,5%, $p < 0,03$).

Cianferoni y col⁵² en población infantil no objetivan diferencias estadísticamente significativas de recurrencia en relación al sexo.

ATOPIA

Mientras que **Mullins**⁵⁸ en población de todas las edades no objetivó que la atopia fuese un factor de riesgo para la recurrencia de la anafilaxia, **Cianferoni y col**⁵² en población infantil encontraron como factores de riesgo la presencia de dermatitis atópica tanto en el periodo de reclutamiento como en el momento del estudio ($p=0,04$ / $p=0,03$), y la existencia de al menos una prueba cutánea positiva para alimentos en el momento de la primera evaluación del paciente ($p < 0,04$). No encontraron asociación con la presencia de rinitis o asma.

Shadick y col³⁶ en el estudio de la anafilaxia por ejercicio encontraron que el tener una historia de eccema ($p= 0,023$), o el tener una historia familiar de alergia ($p= 0,006$) no sólo no eran factores de riesgo sino que constituían factores predictores del descenso de los episodios a lo largo del tiempo.

EDAD

Únicamente **Cianferoni y col**⁵² en población infantil hacen referencia a que no encuentran asociación estadísticamente significativa entre anafilaxia recurrente y la edad

en el momento del primer episodio ($p= 0,53$) y la edad en el momento del estudio ($p= 0,43$).

ETIOLOGÍA DE LA ANAFILAXIA

Mullins⁵⁸ en una población de todas las edades objetivó que si bien numéricamente el desencadenante aislado más frecuente fue el cacahuete, los pacientes más propensos a sufrir anafilaxia recurrente eran los que tenían anafilaxia idiopática o por ejercicio.

Cianferoni y col⁵² en población infantil no encontraron etiologías específicas que se relacionasen con mayor riesgo de recurrencias, si bien las anafilaxias por alimentos, ejercicio o idiopáticas tuvieron una tasa de recurrencia mayor aunque debido a la pequeña muestra estudiada no se pudieron considerar los hallazgos como relevantes.

Gold y Sainsbury⁵⁷ en población infantil observaron que los niños con anafilaxia por alimentos tenían 4 veces mas probabilidad de presentar nuevos episodios de anafilaxia que los niños con anafilaxia por himenópteros. Sin embargo los 2 niños con anafilaxia idiopática fueron los que experimentaron el mayor número de episodios recurrentes.

RELACIÓN CON EL TIEMPO TRANSCURRIDO TRAS EL PRIMERO O CADA EPISODIO

Ningún estudio analiza la tasa de recurrencia en relación con el tiempo transcurrido tras el primero y sucesivos episodios. Únicamente algunos estudios y en función de sus resultados refieren sus conclusiones acerca de la historia natural de la anafilaxia.

Así, **Mullins**⁵⁸ según sus resultados del seguimiento con un periodo máximo de 5,5 años, piensa que la recurrencia parece no disminuir con el tiempo.

Webb y Lieberman⁵⁴ en sus pacientes seleccionados entre 1978 y 2003 encontraron que un 85% había alcanzado la remisión o refería disminución de la severidad de los sucesivos episodios. Postulan que la buena evolución puede deberse a la educación del paciente, al uso temprano de la adrenalina y a la evitación de los agentes desencadenantes.

Cianferoni y col⁵² en los niños vistos entre 1994 y 1996 objetivaron que el 30% presentó recurrencia por lo que consideran que existe gran riesgo de recurrencia de la anafilaxia en esta edad.

Gold y Sainsbury⁵⁷ en un seguimiento de 1477 pacientes-mes con una media de 20 meses realizado en población infantil obtiene que en el 54% de los pacientes la anafilaxia recurre con una tasa de recurrencia de 98 episodios por 100 pacientes-año. Para estos autores la recurrencia de la anafilaxia en niños es un fenómeno frecuente.

Sin embargo, algunos estudios que analizan la recurrencia de la anafilaxia idiopática en todas las edades, si objetivan un pronóstico favorable de la misma.

Tejedor y col⁹ en el seguimiento que realiza a población adulta con anafilaxia idiopática durante un periodo medio de 24 meses (rango 7-73) observa que si a los pacientes que se encontraban en remisión (76%) se sumaban los pacientes que habían presentado disminución del número de episodios, el número de pacientes en los que se habría obtenido una mejoría aumentaría hasta el 86%. Para estos autores los resultados indican que en la mayoría de los pacientes con anafilaxia idiopática existe una tendencia hacia la remisión espontánea.

También, **Khan y Yocum**³⁷ en el seguimiento realizado durante una media de 2,5 años a población adulta objetivan que un 86% de los pacientes estaba en remisión o había presentado mejoría. Un 55% de pacientes con episodios frecuentes de anafilaxia no recibía tratamiento esteroideo y también presentó mejoría o consiguió la remisión.

Para estos autores el pronóstico de la anafilaxia idiopática es favorable y piensan que se necesitan más estudios para aclarar el papel de los corticoides en la patofisiología de esta enfermedad y establecer si contribuyen a la remisión de la anafilaxia o ésta es parte de la historia natural de la misma.

Ditto y col⁴¹ realizaron un seguimiento de 1104 pacientes-año objetivando un porcentaje de remisión del 65 %. Estos autores confirman de acuerdo a los resultados obtenidos y en concordancia con otros estudios que el curso de la anafilaxia idiopática es muy variable y destacan la eficacia del tratamiento corticoideo a corto y largo plazo puesto

que después del tratamiento la mayoría de los pacientes consigue la remisión o presenta episodios poco frecuentes, hallazgos claramente no reproducidos por otros autores ³⁷.

Shadick y col³⁶ en el estudio de anafilaxias por ejercicio físico realizado entre 1980 y 1993, encontraron que un 47% presentó un descenso de la frecuencia de sus episodios, un 46% presentó la misma frecuencia y sólo un 17% presentó un aumento de sus episodios. Estos autores concluyen diciendo que la frecuencia de los episodios tiende a estabilizarse o decrecer con el tiempo, debido a la realización de modificaciones del ejercicio y de evitación de factores ambientales o alimentos conocidos como desencadenantes.

Helbling y col⁵⁹ en el estudio de las anafilaxias con síntomas circulatorios realizado de 1996 a 1998, concluyen pensando que la recurrencia de este tipo de anafilaxia es mínima ya que es del 3% y 2% antes y después del estudio alergológico respectivamente.

RELACIÓN AL NÚMERO DE RECURRENCIAS POR PACIENTE

Mullins⁵⁸ de los 130 pacientes que presentaron recurrencia, 45 pacientes tuvieron 1 episodio, 34 pacientes con 2 episodios, 19 pacientes con 3 episodios y 32 pacientes con más de 3 episodios.

Kemp y col⁵³ del total de los 266 pacientes, 162 (61%) presentaron 3 o más episodios, 41 (15%) tuvieron 2 episodios y 63 (24%) sólo un episodio.

Novembre y col⁵⁶ de los 76 niños incluidos, 66 (87%) presentaron sólo un episodio de anafilaxia, mientras que 10 (13%) tuvieron 2 o más episodios (4 niños con 2 episodios, 4 niños con 3 episodios y 2 niños con 4 y 5 episodios respectivamente).

Cianferoni y col⁵² de los 14 pacientes que habían presentado recurrencia de la anafilaxia, 10 pacientes experimentaron sólo 1 episodio, 2 pacientes tuvieron 2 episodios, 1 paciente tuvo 3 episodios y 1 paciente tuvo 4 episodios.

Helbling y col⁵⁹ de 226 pacientes con anafilaxia con síntomas circulatorios observaron que 214 (94,7%) presentaron sólo 1 episodio de anafilaxia, 9 (4%) presentaron 2 episodios y 3 (1,3%) presentaron 3 o más episodios.

2.3.5 Debilidades de los estudios de recurrencia de anafilaxia

- En la mayoría de los estudios **no se ha especificado en que momento se empezaba a seguir a los pacientes**, es decir, si era tras el primer episodio de anafilaxia que presentaban o era posterior al primero. Por ejemplo, en el estudio de **Mullins**⁵⁸ un 29% de los pacientes había presentado su primer episodio de anafilaxia antes del periodo de inclusión en el estudio. Sin embargo, en el trabajo de **Cianferoni y col**⁵² todos los pacientes habían presentado el primer episodio de anafilaxia en el periodo de inclusión del estudio. Este hecho puede producir diferentes resultados ya que se supone que no presentan el mismo riesgo de recurrencia un segundo o un tercero episodio de anafilaxia que un primer episodio, debido a que probablemente el paciente tenga más cuidado en prevenir futuros episodios de anafilaxia cuanto mayor es el número de recurrencias presentadas.

- El **número de pacientes de las muestras es muy variable** en los diferentes estudios, siendo el más amplio el de **Mullins**⁵⁸ con 304 pacientes, mientras que el más pequeño es el de **Khan y Yocum**³⁷ con 35 pacientes.

Así, en los estudios en los que se analiza un escaso número de pacientes no se puede realizar, por ejemplo, un análisis de subtipos de anafilaxia al no conseguir gran representación de alguno de ellos. Añadido a esto el número pequeño de pacientes de algunos estudios hace que los mismos no tengan suficiente potencia para identificar factores de riesgo de las recurrencias de algunos subtipos de anafilaxia.

- En la mayoría de los estudios **no se especifica el tiempo de seguimiento de los pacientes** y en los que aportan información se observa que éste es escaso. Así **Mullins**⁵⁸ realiza un seguimiento de 674 pacientes año (1 mes-5,5 años), **Gold y Sainsbury**⁵⁷ de 1477 pacientes-mes (media de 20 meses), **Tejedor y col**⁹ de 7-73 meses (media 24 meses), **Khan y Yocum**³⁷ de 2,5 años (3 meses-5 años) y **Ditto y col**⁴¹ de 1104 pacientes-año (8,3 años).

- Los datos de la evolución clínica de los episodios de anafilaxia se han obtenido en casi todos los estudios mediante **cuestionarios enviados por correo y/o entrevistas telefónicas que no han sido validados en la mayoría de los casos**. Únicamente **Shadick y col**³⁶ explican la validación de su cuestionario.

- **Las medidas de incidencia de la recurrencia** se han limitado al cálculo de la **incidencia acumulada** sin analizar en la mayoría de los casos las **tasas de incidencia de recurrencia**, no se han utilizado análisis de supervivencia, ni calculado los riesgos de recurrencia para cada subtipo de anafilaxia, para cada causa u otros factores de riesgo que hayan podido intervenir como la edad, el sexo, la presencia de comorbilidades o los hábitos particulares de las diferentes poblaciones (alimenticios, sociales, etc).

- En la mayoría de los estudios **no se ha informado sobre el número de recurrencias por paciente o por causas**.

- **El análisis comparativo de la gravedad de los episodios** de recurrencia respecto a los previos ha sido realizado por pocos estudios. Así **Mullins**⁵⁸ refiere que un 25% de los pacientes que presentaron recurrencias tuvieron episodios más graves que los previos; y **Webb y Lieberman**⁵⁴ encuentran que en un 16% de los pacientes aumentó la severidad de los episodios.

- **En la mayoría de los estudios los pacientes provienen de Consultas de Alergia** por lo que faltarían datos de los pacientes atendidos en otros niveles asistenciales como por ejemplo Urgencias, Hospitalización o Atención Primaria.

Por lo tanto, no se puede establecer como influye el tipo de asistencia prestada en la recurrencia de la anafilaxia.

- Resulta difícil la comparación de los resultados entre los estudios comentados debido a las **diferentes definiciones de anafilaxia aplicadas**, la **procedencia de los pacientes de diversos niveles asistenciales**, la **aplicación de diferentes metodologías en la recogida de datos** y las **diversas técnicas estadísticas aplicadas**. Algunos de estos aspectos pueden influir en la probabilidad de la aparición de episodios recurrentes de anafilaxia.

Sintetizando todo lo anterior podemos decir que en la revisión de los trabajos presentados sobre recurrencia de la anafilaxia (18 en total) se observa que en muchos no se determina la tasa de recurrencia en función del tiempo de evolución, del número de episodios previos o de las diferentes etiologías de la misma. Tampoco existe en muchos de los citados estudios un análisis de los factores de riesgo de la recurrencia de la anafilaxia.

2.4 MOTIVACIÓN DEL ESTUDIO

Como ya hemos mencionado anteriormente, existe un número escaso de trabajos que estudien la historia natural de la anafilaxia, siendo además la mayoría de ellos provenientes de países anglosajones donde existen costumbres sociales, alimenticias, de prescripción de fármacos, etc, diferentes y que pueden hacer que los datos de los mismos no sean extrapolables a nuestra población. Además dada la naturaleza retrospectiva de muchos de ellos existe el riesgo de no estar recogida toda la información relevante.

En consecuencia en nuestro medio no se han realizado estudios sobre la historia natural de la anafilaxia, por lo que se desconoce la incidencia de la recurrencia de los episodios de anafilaxia de los pacientes vistos en las Consultas de Alergia.

El conocimiento de los factores de riesgo que determinan el curso clínico y la recurrencia de la enfermedad anafiláctica tras su primer episodio, ayudará a saber cual es la historia natural de la misma y al establecimiento de medidas adecuadas de seguimiento y prevención, con especial énfasis en los subgrupos con mayor riesgo, las cuales podrán ayudar a evitar la aparición de nuevos episodios de anafilaxia que puedan poner en peligro la vida del paciente.

En la Unidad de Alergia del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA) se acaba de finalizar un estudio sobre la incidencia de la anafilaxia en la población general de la antigua Área 8 de la CAM, ahora integrada en la Dirección Asistencial Oeste de la CAM. Este trabajo, del cuál he sido colaboradora y el cuál ha obtenido financiación a través del Ministerio de Sanidad y Consumo (Proyecto FIS año 2005, Expte PI051744) y la Fundación de la Mutua Madrileña (convocatoria 2005), ha permitido seleccionar una

cohorte amplia de 1512 pacientes para el seguimiento y posterior análisis de la tasa de recurrencia de la anafilaxia.

Por ello, nuestro propósito ha sido aprovechar esta cohorte para realizar un estudio prospectivo de recurrencia de la anafilaxia. Esta cohorte incluye las anafilaxias de todas las etiologías y de todos los grupos de edad, ocurridas entre 1998 a 2005 y atendidas en los diferentes niveles asistenciales (Atención Primaria, Urgencias, Hospitalización y Atención Especializada) de la antigua Área 8 de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM), en las que el paciente ha identificado el primer episodio de anafilaxia.

Con la citada cohorte se ha realizado un seguimiento mediante cuestionarios enviados al domicilio y llamadas telefónicas, para analizar la incidencia de la recurrencia de los episodios de anafilaxia, la incidencia de la recurrencia según el tipo de anafilaxia y la detección de factores de riesgo de la recurrencia.

En nuestro estudio se ha intentado salvar algunas debilidades existentes en estudios previos, es decir:

- Se ha calculado la incidencia de recurrencia desde el primer episodio de anafilaxia.
- Se ha utilizado un cuestionario que se ha validado en la consulta.
- Se ha contado con un tiempo de seguimiento que en algunos subgrupos ha superado los 7-8 años.
- Se ha contado con una potencia suficiente para poder calcular incidencias y riesgos en los diferentes subtipos y en varias estratificaciones.
- Se han analizado factores de riesgo que pueden influir en la recurrencia de la anafilaxia, entre los que se encuentran edad, sexo, etiología de la anafilaxia, presencia de comorbilidades y tratamiento realizado.
- Se ha intentado conocer la historia natural de la anafilaxia: evolución de la gravedad y presencia de remisión.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Determinar la incidencia global de la recurrencia desde el primer episodio de anafilaxia, entre la población adscrita a la antigua Área 8 de la CAM, ahora integrada en la Dirección Asistencial Oeste de la CAM, que acuden a los diferentes centros sanitarios que tienen como referencia para enfermedades alérgicas el HUFA y en las que el primer episodio de anafilaxia sucediese durante el período comprendido entre 1998 a 2005.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar si existen diferencias en la incidencia de la recurrencia del primer episodio de anafilaxia según sus diferentes etiologías.
- Determinar los factores de riesgo (sexo, atopia, subtipo de anafilaxia, seguimiento recomendaciones, etc) que condicionan la recurrencia de los primeros y subsecuentes episodios de anafilaxia.
- Conocer como los pacientes y los Centros de Urgencias tratan las recurrencias de anafilaxia.

4. METODOLOGÍA

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio epidemiológico de cohortes, prospectivo, observacional y analítico diseñado para analizar la incidencia de la recurrencia de la anafilaxia. Los pacientes que forman la cohorte (anafilaxias con primer episodio identificado por el paciente) proceden fundamentalmente de los pacientes diagnosticados de anafilaxia en la Unidad de Alergia del HUFA y contenidos en la base de datos de diagnósticos de la misma (desde 1998 a 2005), y en menor parte de las anafilaxias sucedidas en el HUFA mientras los pacientes recibían atención en cualquiera de sus áreas asistenciales menos las intraoperatorias (desde 1998 a 2005); de las anafilaxias encontradas en Urgencias del HUFA y en Atención Primaria (de 2004 a 2005). La identificación de las recurrencias de anafilaxia se obtuvo mediante un cuestionario remitido a los pacientes de la cohorte por correo o realizado por teléfono por una alergóloga.

El estudio ha sido fundamentalmente prospectivo ya que el 90,83% de los pacientes de la cohorte (803 de 883) tuvieron la primera recidiva o no han tenido recidivas después de ser vistos en la Unidad de Alergia.

Se ha investigado:

- La incidencia de la recurrencia (medida por la tasa de recurrencia y la incidencia acumulada) de la anafilaxia en general y de la anafilaxia según etiologías.
- La existencia de diferencias en la incidencia de la recurrencia de anafilaxia según las diferentes etiologías de la anafilaxia.
- Los factores de riesgo que condicionan la historia natural de la enfermedad.

Esta tesis forma parte de un proyecto más amplio que tiene como objetivo determinar la incidencia y recurrencia de la anafilaxia en los diferentes niveles asistenciales de la Dirección Asistencial Oeste de la CAM y que ha sido llevado a cabo en la Unidad de Alergia del HUFA, proyecto financiado por varias agencias públicas y privadas españolas (Fondo de Investigaciones Sanitarias (Proyecto FIS 2005, Expediente PI051744, Fundación de la Sociedad Española de Alergia (convocatoria 2006) y Fundación de la Mutua Madrileña (convocatorias 2005 y 2006). En los diversos subestudios de este proyecto se ha recogido información sobre los episodios de anafilaxia en todos los grupos

de edades, ocurridas en los períodos de tiempo que se comentarán en más detalle a continuación y atendidas en los diferentes niveles asistenciales (Atención Primaria, Urgencias, Hospitalización y Atención Especializada) de la antigua Área Sanitaria 8 de la CAM, actualmente adscrita a la Dirección Asistencial Oeste de la CAM⁶⁰⁻⁶².

Los episodios de anafilaxia vistos en la Urgencia se han identificado a través de la aplicación DATA WARE HOUSE adjunta a la historia clínica informatizada vigente en el HUFA (SELENE[®], SIEMENS[®]) a través de cadenas alfa-numéricas que identifican síndromes o síntomas relacionados con enfermedades agudas alérgicas.

Los episodios de anafilaxia ocurridos en la plantas de Hospitalización del HUFA y diferentes áreas asistenciales del HUFA diferentes a la Unidad de Urgencias, se han identificado a través del CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos) donde están recogidos los diagnósticos codificados al alta siguiendo el Código Internacional de Enfermedades, edición 9ª (CIE-9). Dado que casi todos los pacientes de este apartado pertenecían a las plantas de Hospitalización, este apartado se llamará para el resto de la exposición Hospitalización.

Los episodios de anafilaxia ocurridos o descritos en Atención Primaria se han recogido de la historia clínica informatizada vigente en todos los Centros de Salud de la Dirección Asistencial Oeste (OMI[®]) usando las mismas cadenas alfa-numéricas utilizadas para Urgencias del HUFA.

Los pacientes diagnosticados de anafilaxia de Consultas Externas de Alergia del HUFA se han recogido de la base de diagnósticos de la Unidad de Alergia del HUFA, donde existe una codificación específica para los cuadros de anafilaxia. En la tabla 4 se exponen porcentajes de las procedencias de los pacientes de la serie.

Para obtener información sobre las probables recidivas de la anafilaxia se diseñó un cuestionario en donde se recogían cuestiones sobre la reaparición de los episodios de anafilaxia. Este cuestionario fue remitido por correo a los pacientes de la cohorte/serie. A los pacientes que no respondieron al cuestionario se les contactó telefónicamente, y una alergóloga les preguntó sobre las cuestiones contenidas en dicho cuestionario (Anexo I).

Procedencia pacientes	N	%
Atención Primaria 2004-2005	212	14,02
Consulta Alergia 1998-2005	1369	90,50
Urgencias HUFA 2004-2005	236	15,61
Hospitalización HUFA 2004-2005	64	4,23
Total	1512	100

Tabla 4. Porcentajes de las procedencias de los pacientes de la serie.

4.2 CONTEXTO O ÁMBITO DEL ESTUDIO

El estudio se ha llevado a cabo en la Dirección Asistencial Oeste de la CAM. La Unidad de Alergia del HUFA sirve como referencia de enfermedades alérgicas a la población de las ciudades de Alcorcón (167.967 habitantes), Móstoles (206.275 habitantes) y una área rural (85.137 habitantes). En la misma Dirección Asistencial hay otro hospital público (el Hospital Universitario de Móstoles) que atiende las Urgencias de la ciudad de Móstoles y que tiene como referencia para las enfermedades alérgicas el HUFA. Este último es un hospital público universitario terciario, que cuenta con 450 camas, y que da asistencia de Urgencias y Hospitalización a una población de 255.000 habitantes.

4.3 DEFINICIONES

Se trata de una cohorte formada por pacientes de todas las edades cuyo primer episodio de anafilaxia ha sido identificado por los pacientes en el cuestionario remitido a los mismos y que proceden de la Consulta de Alergia del HUFA, de episodios de anafilaxia sucedidos mientras el paciente recibía asistencia (Plantas de Hospitalización, Consultas Externas, Hospital de Día) sucedidos, ambos desde 1998 hasta 2005, y en Atención Primaria y en el Servicio de Urgencias entre los años 2004 y 2005.

Para evitar seleccionar a pacientes en diferentes momentos de evolución y que esto pudiera ser motivo que los pacientes tuviesen diferente riesgo de recurrencia, los pacientes identificaron cual fue su primer episodio de anafilaxia, rechazando la presencia de episodios de anafilaxia previos a este.

4.3.1 Definición de Caso

Al no existir una definición de anafilaxia universalmente aceptada, en este estudio se ha utilizado la establecida en el último consenso internacional de 2005 del que formaron parte el **Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas** (The National Institute of Allergy and Infectious Disease) (NIAID), la **Red de Alergia a Alimentos y Anafilaxia** (The Food Allergy and Anaphylaxis Network) (FAAN), y los representantes de **otras Sociedades Científicas** (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy, y The Australasian College for Emergency Medicine)²².

En el referido consenso se reconoce que no existe ningún criterio que proporcione el 100% de sensibilidad y especificidad, aunque con los criterios establecidos en el mismo sería probable capturar el 95% de las anafilaxias. En consecuencia para los autores de este contexto la anafilaxia es altamente probable cuando se cumplen alguno de los 3 criterios siguientes:

Criterio 1. Comienzo agudo de una enfermedad (minutos a varias horas) con implicación de la piel, tejido mucoso o ambos (por ejemplo: habones generalizados, prurito o enrojecimiento, hinchazón de labios-lengua-úvula), y por lo menos uno de los siguientes:

- Compromiso respiratorio (por ejemplo: disnea, sibilancias, broncoespasmo, estridor, pico flujo espiratorio reducido, hipoxemia).
- Disminución de la presión sanguínea o síntomas asociados de fracaso o disfunción de órganos (por ejemplo: colapso, síncope, incontinencia).

Criterio 2. Dos o más de los siguientes hechos que ocurran rápidamente tras exposición a un alérgeno probable para ese paciente (minutos o varias horas):

- Afectación de la piel o tejido mucoso (por ejemplo: habones generalizados, prurito o enrojecimiento, hinchazón de labios-lengua-úvula).
- Compromiso respiratorio (por ejemplo: disnea, sibilancias, broncoespasmo, estridor, pico flujo espiratorio reducido, hipoxemia).
- Disminución de la presión sanguínea o síntomas asociados de fracaso o disfunción de órganos (por ejemplo: colapso, síncope, incontinencia).
- Síntomas gastrointestinales persistentes (por ejemplo: dolor abdominal, vómitos).

Criterio 3. Disminución de la presión sanguínea tras exposición a un alérgeno conocido para ese paciente (minutos o varias horas):

- Niños: tensión arterial sistólica baja (según edad) o descenso mayor de 30%.
- Adultos: tensión arterial sistólica menor de 90 mm Hg o descenso mayor del 30% respecto de la basal.

Así para la *anafilaxia de etiología conocida* el *diagnóstico* se establecerá cuando exista exposición a un alérgeno y se cumplan los criterios clínicos del consenso referido.

Por lo tanto, los *criterios diagnósticos* de las *diferentes causas de anafilaxia* serán los siguientes:

- Anafilaxia por alimentos: cuadro producido por un alimento cuya aparición se produzca de forma aguda (minutos a varias horas) y con las manifestaciones clínicas incluidas en la definición de anafilaxia utilizada. Debe demostrarse la existencia de un mecanismo IgE frente al alimento implicado mediante prueba cutánea, in vitro o en reexposición controlada.
- Anafilaxia por medicamentos: cuadro producido por un medicamento cuya aparición se produzca de forma aguda (minutos a varias horas) y con las manifestaciones clínicas incluidas en la definición de anafilaxia utilizada. Debido a la menor rentabilidad de las pruebas complementarias en los estudios de alergia a medicamentos, a la existencia de diversos mecanismos tanto IgE como no IgE, y a la peligrosidad de las pruebas de reexposición controlada, no se exigirá la positividad de las pruebas cutáneas o IgE específica o la reexposición controlada para el diagnóstico.
- Anafilaxia por parásitos
 - Anafilaxia por Anisakis Simplex: cuadro producido tras ingesta de pescados o cefalópodos crudos o poco cocinados, cuya aparición se produzca de forma aguda (minutos a varias horas) y con las manifestaciones clínicas incluidas en la definición de anafilaxia utilizada. Deberán existir pruebas cutáneas e IgE específica positiva para el parásito.

- Anafilaxia por Echinococcus Granulosus: cuadro cuya aparición se produzca de forma aguda (minutos a varias horas), con las manifestaciones clínicas incluidas en la definición de anafilaxia utilizada, y con demostración de rotura de quiste hidatídico por ecografía o TAC, serología hidatídica y determinación de IgE específica positivas para el parásito.
- Anafilaxia por látex: cuadro producido por el contacto con productos de látex o por exposición a ambientes donde haya proteínas de látex, cuya aparición se produzca de forma aguda (minutos a varias horas) y con las manifestaciones clínicas incluidas en la definición de anafilaxia utilizada. Deberán existir pruebas cutáneas e IgE específica positivas para látex.
 - Anafilaxia por himenópteros: cuadro producido por la picadura de himenópteros (abejas o avispas), cuya aparición se produzca de forma aguda (minutos a varias horas) y con las manifestaciones clínicas incluidas en la definición de anafilaxia utilizada. Deberá demostrarse la existencia de un mecanismo IgE frente a los himenópteros mediante prueba cutánea o prueba in vitro.
 - Anafilaxia inducida por ejercicio: cuadro producido en relación con la realización de ejercicio físico, cuya aparición se produzca de forma aguda (minutos a varias horas) con las manifestaciones clínicas incluidas en la definición de anafilaxia utilizada, que puede aparecer de forma postprandial con o sin relación con la ingesta de alimentos, o tras la administración de AINE. En el caso de relación con alimentos se exigirá prueba cutánea e IgE específica positiva para el alimento responsable. En el caso de relación con medicamentos, y por lo comentado anteriormente, no se exigirá positividad de pruebas cutáneas, IgE específica ni reexposición controlada.

Finalmente los **criterios diagnósticos** para las **anafilaxias idiopáticas** estarían incluidos en el *criterio 1* de la definición de anafilaxia anteriormente comentada, es decir, enfermedad de comienzo agudo (minutos a varias horas) con implicación de la piel, tejido mucoso o ambos (por ejemplo: habones generalizados, prurito o enrojecimiento, hinchazón de labios-lengua-úvula), y por lo menos uno de los siguientes:

- Compromiso respiratorio (por ejemplo: disnea, sibilancias, broncoespasmo, estridor, pico flujo espiratorio reducido, hipoxemia).
- Disminución de la presión sanguínea o síntomas asociados de fracaso o disfunción de órganos (por ejemplo: colapso, síncope, incontinencia).

En este tipo de anafilaxia no se detectaría alérgeno desencadenante.

4.3.2 Definición de severidad de la anafilaxia

Se estudiaron los grados de severidad de los episodios de anafilaxia, siguiendo los criterios establecidos por **Brown**⁶³, que estableció una escala de severidad (*leve, moderada y grave*) basada en la magnitud de los odds ratios obtenidos con un modelo regresión logística, asociados a signos objetivos de gravedad como hipotensión o hipoxia. Así, según el grado de severidad, la urticaria o angioedema no se asociaron a signos de riesgo de muerte, mientras que los síntomas gastrointestinales y disnea tuvieron odds ratios intermedios (por debajo de 2). Finalmente la confusión, el colapso o la pérdida de conciencia presentaban los odds ratios más altos (mayor de 3).

Por tanto la confusión, el colapso, la inconsciencia y la incontinencia se asociaron fuertemente con la hipotensión y la hipoxia y se usaron para definir las reacciones graves.

La sudoración, los vómitos, el presíncope, la disnea, el estridor, la disnea, la opresión torácica o de garganta, las náuseas, los vómitos y el dolor abdominal presentaron asociación más débil aunque significativa y fueron usados para definir reacciones moderadas.

Las reacciones limitadas a la piel (urticaria, eritema y angioedema) fueron definidas como leves.

4.3.3 Definición de primer episodio de anafilaxia

Se ha considerado como **primer episodio de anafilaxia** el informado por el paciente como el primero, estableciendo de forma explícita que no había sufrido otro episodio de anafilaxia de etiología conocida o idiopática previo al que identifica como primero.

4.3.4 Definición de recidiva

En el caso de las anafilaxias de etiología conocida se ha considerado **recidiva** cuando se ha producido un nuevo episodio de anafilaxia que al menos esté causado por un mismo subtipo de anafilaxia (alimentos, medicamentos, ejercicio, etc).

En el caso de las anafilaxias idiopáticas se ha considerado **recidiva** cuando se ha producido un nuevo episodio de anafilaxia de etiología desconocida.

Se ha considerado primera recidiva de anafilaxia al episodio de anafilaxia que sigue en el tiempo al primer episodio de anafilaxia siempre que éste último haya sido bien identificado por el paciente.

Se consideró como recidiva simple anual de anafilaxia un año en el que había 1 ó más episodios de anafilaxia.

4.3.5 Definición de alergen con reactividad cruzada

Se ha considerado que una recidiva de anafilaxia era por reactividad cruzada cuando los agentes responsables del primer episodio y el de la recidiva estaban relacionados químicamente en su estructura como para ser reconocidos por una misma clase de IgE específica. En el caso de los alimentos se consideró que tenían reactividad cruzada los alimentos pertenecientes a una misma familia botánica. En el caso de los medicamentos se consideraron que tenían reactividad cruzada los medicamentos pertenecientes a los grandes familias de antibióticos (beta-lactámicos, sulfamidas, quinolonas, etc) o AINE (pirazolonas, derivados del ácido aril-acético, derivados del ácido aril-propiónico, etc) o contrastes yodados radiológicos. También en este apartado están introducidas las anafilaxias producidas por AINE de diferentes familias ya que su mecanismo común de anafilaxia es la inhibición de la ciclooxigenasa.

DEFINICIÓN DE GRANDES GRUPOS DE REACTIVIDAD CRUZADA

Por la frecuencia con la que diversos antígenos han desencadenado episodios de anafilaxia, se han considerado como grandes grupos de alergen con reactividad cruzada a los siguientes:

- Dentro del grupo de fármacos: grupo de antibióticos beta-lactámicos, grupo de anti-inflamatorios no esteroideos y grupo de contrastes radiológicos.
 - Dentro del grupo de antibióticos beta-lactámicos se estudiaron los subgrupos de aminopenicilinas y cefalosporinas.
 - Dentro de los anti-inflamatorios no esteroideos se estudiaron los subgrupos de salicilatos, derivados aril-propiónicos, derivados aril-acéticos y pirazolonas.
- Dentro del grupo de los alimentos: se analizaron la leche, el huevo, los pescados, los crustáceos y los alimentos de origen vegetal como las frutas (familia rosácea, compuesta y actinidiácea) y las legumbres.

Estas asunciones están basadas en una amplia y abundante bibliografía que sustentan la repercusión y expresión clínica de la reactividad cruzada entre alimentos y medicamentos⁶⁴⁻⁷⁹.

4.3.6 Cuadros clínicos no considerados como casos

No se estableció el diagnóstico de anafilaxia en los siguientes cuadros:

- Cuadros de urticaria o angioedema localizados, sin otras manifestaciones sistémicas, y de etiología desconocida, aunque fuesen desencadenados por un agente que actúa a través de IgE.
- Todos los cuadros con los que es necesario realizar diagnóstico diferencial de la anafilaxia^{2,80,81} y en el que no se encontró evidencias suficientes para diferenciar claramente entre anafilaxia y las siguientes entidades:
 - Pérdidas bruscas de conocimiento (síncope vaso-vagal, convulsiones, shock cardiogénico, IAM, arritmias, shock séptico, hipoglucemia, etc.).
 - Causas de flush (por ingesta de sulfitos, síndrome del restaurante chino, síndrome carcinoide, feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides, postmenopausia, etc.).
 - Síndrome de hiperproducción de histamina (mastocitosis sistémica, urticaria pigmentosa, leucemia basófila y promielocítica).

- Enfermedades respiratorias (tromboembolismo pulmonar, crisis grave de asma, aspiración de cuerpo extraño, etc.).
- Cuadros que pueden manifestarse de forma similar a las reacciones anafilácticas (angioedema hereditario, síndrome de fragilidad capilar, urticaria colinérgica o a frígore sin clínica sistémica, enfermedad del suero, angioedema por IECA, etc.)
- Cuadros sin causa orgánica (ataques de pánico, enfermedad de Münchhausen, globo histérico, disfunción de cuerdas vocales, insuficiencia suprarrenal aguda, etc.).

4.4 MUESTRA

4.4.1 Criterios de Inclusión

POBLACIÓN DIANA

Pacientes de cualquier edad y sexo que hayan sido diagnosticados de anafilaxia según la definición utilizada, y cuyo primer episodio de anafilaxia, de etiología conocida o idiopática, haya sido identificado por los pacientes en cualquiera de los niveles asistenciales considerados.

POBLACIÓN ACCESIBLE

Todos los pacientes de la Dirección Asistencial Oeste de la CAM que tienen como referencia para las enfermedades alérgicas el HUFA y que han acudido a la Consulta de Alergia para consultar por sus cuadros de anafilaxia o han tenido episodios de anafilaxia mientras han recibido cualquier tipo de asistencia en el HUFA (en Hospitalización, Hospital de Día, etc.) entre los años 1998 y 2005, o aquellos pacientes vistos en Urgencias del HUFA por episodios de anafilaxia o que han consultado por episodios de anafilaxia en Atención Primaria durante los años 2004-2005.

4.4.2 Criterios de Exclusión

- Aquellos casos en los que los pacientes no hayan excluido haber sufrido otro episodio de anafilaxia conocida o idiopática previo al que los pacientes consideran como primer episodio de anafilaxia.

- Pacientes con anafilaxia cuyos episodios no estén recogidos en las historias clínicas informatizadas de los diversos niveles sanitarios de la Dirección Asistencial Oeste de la CAM.
- Pacientes con urticaria tanto de causa conocida como idiopática
- Todos los cuadros con los que es necesario realizar diagnóstico diferencial de la anafilaxia^{2,80,81} y en el que no se encontró evidencias suficientes para diferenciar claramente entre anafilaxia y las entidades con las que hay que hacer el diagnóstico de anafilaxia.

4.5 RECOGIDA DE DATOS

Se han seleccionado en los diferentes niveles asistenciales las anafilaxias cuyo primer episodio ha sido identificado según los criterios usados. A continuación se explica como se ha realizado la selección en los diferentes niveles asistenciales. Conviene recordar que los pacientes seleccionados en cada nivel asistencial forman parte de subestudios con estrategias y objetivos diferentes por lo que los criterios de selección y los tiempos de recogidas de datos han podido ser diferentes.

4.5.1 Recogida de datos en la Unidad de Urgencias

La selección de los **episodios de anafilaxia vistos en Urgencias**, se realizó a través de la historia clínica informatizada (SELENE®, SIEMENS®). Para la extracción y explotación de los datos se utilizó la aplicación DATA WARE HOUSE conectada a la aplicación de registro clínico.

En la Urgencia del HUFA fueron atendidos 217.657 episodios urgentes durante los años 2004 y 2005, siendo 118.571 mujeres y 99.086 hombres con una media de edad de $41,03 \pm 24,92$ años y cuyos percentiles 25, 50 y 75 fueron 24, 31, y 66 años respectivamente.

Se aplicaron secuencias alfa-numéricas que incluyeron los caracteres de palabras que pueden denominar los síndromes alérgicos agudos, como fueron: alergi*, anafilax*, urtica*, hipersensibili*, eritema*, picadu*, advers*, edema*, medica*, reacc*, alimen*, abeja y avispa.

A continuación se detalla la secuencia de acciones llevadas a cabo para localizar los pacientes con anafilaxia (Figura 1):

- Las secuencias alfa-numéricas se buscaron en varios campos de la aplicación clínica electrónica: en el diagnóstico final (proceso), en el triage de la Urgencia (realizado por enfermería a la entrada del paciente en Urgencias) y en las notas clínicas (100 primeros caracteres de cada nota de la historia clínica).
- En primer lugar, se realizó un estudio piloto para determinar la sensibilidad de la estrategia de las palabras clave aplicadas sobre el formulario de triage, procesos y notas y comparar esa estrategia con el “*gold standard*” de búsqueda exhaustiva de casos de anafilaxia entre todos los pacientes vistos en Urgencias en un mes. Los casos detectados con las definiciones ya comentadas, tras aplicar las secuencias alfa-numéricas, fueron 11 y los casos detectados después de revisar todos los episodios de Urgencias de marzo 2004 (9772 episodios) fueron 12 episodios. Sólo un caso no fue detectado por la estrategia empleada, siendo por tanto, la sensibilidad de un 91,7 % (CI 95%: 61,6%-99, 8%).
- Posteriormente, se realizó la búsqueda de las mismas secuencias alfa-numéricas en todos los episodios de Urgencias de 2004-2005 (217.657 episodios de Urgencias) sobre los campos de procesos, triage y notas clínicas.
- En total se tuvieron que revisar 106.520 anotaciones, detectándose 213 casos de anafilaxia según la definición de anafilaxia utilizada. Estos 213 pacientes forman parte del grupo al que se le remitió el cuestionario donde se les preguntaba por la recidiva de los episodios de anafilaxia.

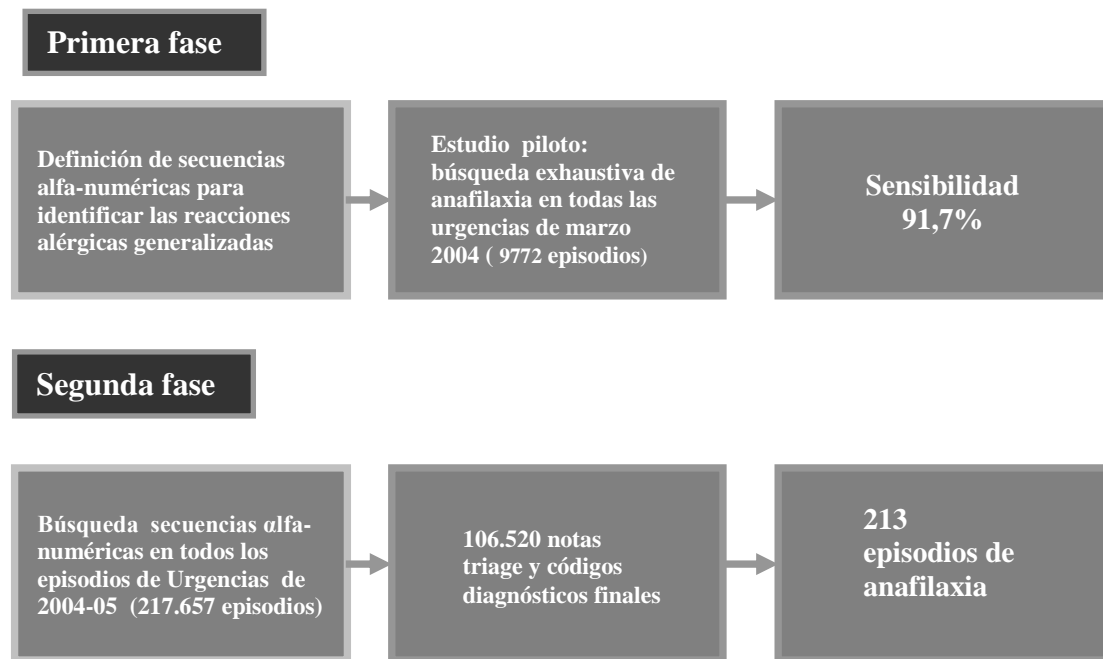


Figura 1. Recogida de datos en la Unidad de Urgencias.

4.5.2 Recogida de datos en pacientes con anafilaxia durante su estancia en HUFA

La selección de pacientes con anafilaxia ocurrida durante su estancia en Hospitalización se realizó mediante la búsqueda en el CIE-9 de códigos relacionados con anafilaxia y enfermedades alérgicas agudas y que están recogidos en el CMBD, base de datos clínica-administrativa que contienen los diagnósticos de alta de los pacientes ingresados en nuestro Hospital y en todos los Hospitales de la CAM.

En aquellos pacientes con presencia de códigos relacionados con anafilaxia y enfermedades alérgicas agudas, se exploró si esos códigos correspondían a una anafilaxia mediante la consulta de su historia clínica en la aplicación de historia clínica informatizada utilizada en el Hospital (SELENE®, SIEMENS®).

Se eligió un período de estudio más prolongado en Hospitalización que en Urgencias por el escaso número de anafilaxias que suceden en el paciente ingresado. Si se hubiesen estudiado solo 2 años hubiésemos obtenido solo de 6 a 10 casos de anafilaxia para el estudio.

En el Área de Hospitalización del HUFA, desde el día 1 de enero de 1998 hasta el día 31 de diciembre 2005 se produjeron 114.543 ingresos: 63.928 mujeres y 50.615 hombres, cuya edad media y desviación estándar fue de $52,7 \pm 23,6$ años y cuyos percentiles 25, 50 y 75 fueron 27, 58, y 73 años respectivamente. Se manejaron 232 códigos diagnósticos que podían estar en relación con la presencia de anafilaxia y que correspondían a un total de 13.689 ingresos.

La estrategia de selección de anafilaxias durante la Hospitalización fue la siguiente (Figura 2):

- En una primera fase también se realizó un estudio piloto en el que se comparó el número de pacientes con anafilaxia encontrados mediante la estrategia comentada de búsqueda de códigos diagnósticos según CIE-9, en dos meses consecutivos (julio y agosto 2003), con el “*gold standard*” de búsqueda exhaustiva de casos de anafilaxia entre todos los pacientes hospitalizados durante esos dos mismos meses (2869 ingresos).

Según esta búsqueda exhaustiva de episodios de anafilaxia se encontraron 6 anafilaxias. Aplicando la búsqueda de códigos diagnósticos según el CIE-9 relacionado con los episodios de anafilaxia en los mismos meses encontramos 5 episodios (uno menos que con la búsqueda exhaustiva y que no fue recogido en ese momento por los codificadores pero que apareció en un posterior ingreso con la codificación de antecedentes de reacción adversa medicamentosa). Por tanto aplicando las definiciones ya comentadas en el diagnóstico de los pacientes, hemos encontrado que la sensibilidad de nuestra estrategia fue del 83,3% (IC 95% 47%-99%).

- En una segunda fase, se buscaron los códigos diagnósticos del CIE-9 en 13.689 ingresos que aparecieron según la estrategia de búsqueda referida con la sospecha de anafilaxia durante los años 1999 a 2005 (114.543 ingresos).
- En total se encontraron 34 episodios de anafilaxia según la definición de anafilaxia utilizada. Estos 34 pacientes también forman parte del grupo al que se le remitió el cuestionario donde se les preguntaba por la recidiva de los episodios de anafilaxia.

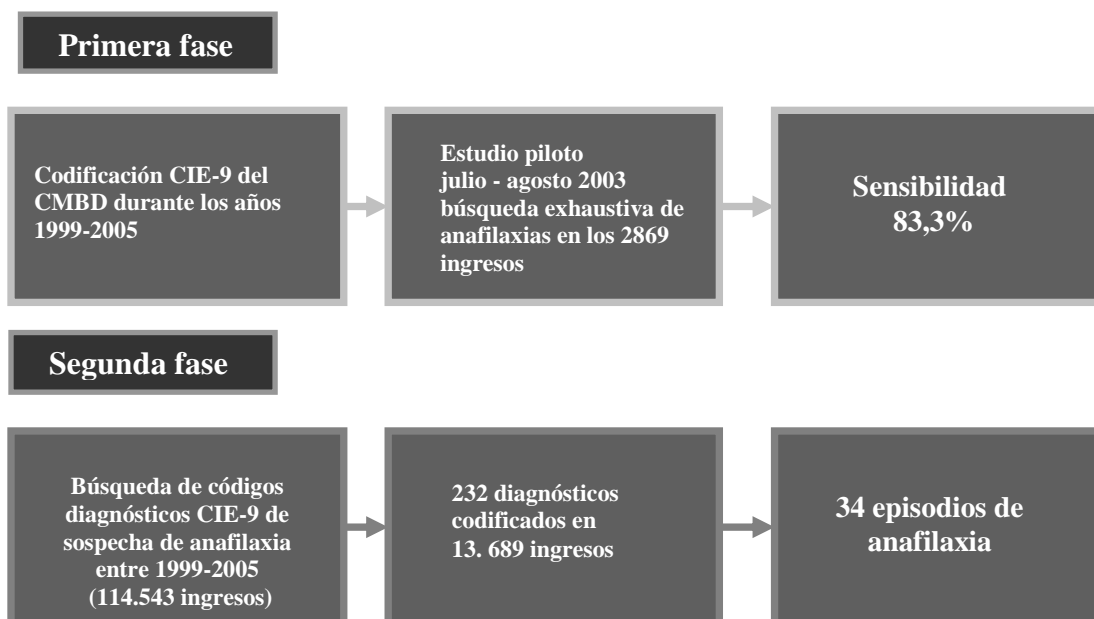


Figura 2. Recogida de datos en Hospitalización.

Los códigos diagnósticos utilizados fueron 232 (Tabla 5), los cuales forman parte de los encabezamientos de códigos más genéricos que se detallan a continuación.

Código	Descripción
708.*	URTICARIAS
782.3	EDEMA
782.62	RUBOR
785.50	SHOCK NO ESPECIFICADO
785.59	OTRO SHOCK SIN TRAUMATISMO
995.0	OTRO SHOCK ANAFILCTICO
995.1	EDEMA ANGIONEURTICO
995.2	EFEECTO ADVERSO NEOM DE FARMAC/SUST MEDICAMENT/SUST BIOLGICA
995.3	ALERGIA, SIN ESPECIFICAR
995.4	SHOCK DEBIDO A ANESTESIA
995.6*	SHOCK ANAFILÁCTICO DEBIDO A ALIMENTO NO ESPECIFICADO y ESPECIFICADOS
998.0	SHOCK POSTOPERATORIO POR COMPLICACIN DE PROCEDIMIENTO
999.4, 999.5, 999.8	REACCIÓN DEBIDO A SUERO O A TRANSFUSIN
E879.*	REACCIÓN ANORMAL A PROCEDIMIENTOS
E905.2,4-5	PICADURA AVISPA, AVISPN Y ABEJA
E93*.*	EFEECTO ADVERSO A MEDICAMENTOS
E94*.*	EFEECTO ADVERSO A MEDICAMENTOS
V14.0	HIST PERSONAL DE ALERGIA A MEDICAMENTOS ESPECIFÍCOS
V15.01, V15.05	ALERGIA A LOS ALIMENTOS
V15.06	ALERGIA A LOS INSECTOS
V15.07	ALERGIA AL LTEX
V15.08	ALERGIA A CONTRASTES RADIOGRFICOS
V15.09	OTRAS ALERGIAS, QUE NO SEAN A AGENTES MEDICAMENTOSOS

Tabla 5. Códigos diagnósticos utilizados en la recogida de datos.

Se necesitaron hasta 25 códigos diagnósticos diferentes para identificar al 95,24% de las anafilaxias encontradas en el estudio de anafilaxia en hospitalización (Figura 3).

En el estudio de anafilaxias intrahospitalarias no se utilizaron las mismas estrategias de búsqueda de las cadenas alfa-numéricas que en el estudio de anafilaxias realizado en la Urgencia, debido a un cambio en los algoritmos o rutinas de búsqueda del DATA WARE HOUSE durante un cambio de versión del módulo administrativo de SELENE y por la imposibilidad de disponer de informáticos que recuperasen o reconstruyesen dichos algoritmos o rutinas, al menos en el período de recogida de datos de este estudio. No obstante, los datos obtenidos por una estrategia de búsqueda o por otra nos parece que fueron muy parecidos: si se hubiese aplicado la estrategia alfa-numérica se hubiese encontrado los 6 pacientes con anafilaxia recuperados por la búsqueda exhaustiva, lo cual se comprobó al verificar que en los campos de nombre de proceso y de notas clínicas se encontraban las cadenas alfa-numéricas que hubiesen detectado a dichos pacientes.

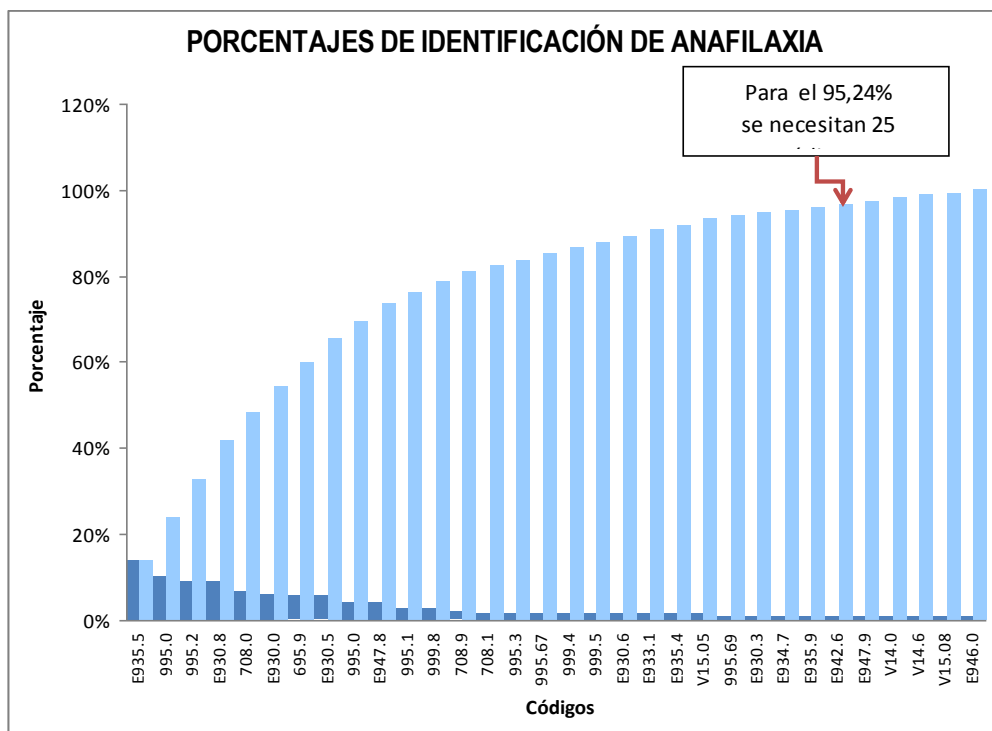


Figura 3. Porcentajes de identificación de anafilaxia por códigos diagnósticos.

4.5.3 Recogida de datos en la Consulta de Alergia

De la base de datos de diagnósticos de la Unidad de Alergia del HUFA, donde la anafilaxia se codifica de forma específica, se seleccionaron las anafilaxias vistas desde 1998 hasta 2005 según los criterios diagnósticos referidos, sin límite de edad.

En total en la Consulta de Alergia se identificaron 1369 pacientes con anafilaxia (algunos de los cuales también habían sido vistos en Urgencias o en Atención Primaria o proceden de anafilaxias sucedidas en el HUFA). Esta base de datos a finales de 2005 estaba formada por 25.351 pacientes con 41.750 diagnósticos codificados.

4.5.4 Recogida de datos en Atención Primaria

En Atención Primaria los pacientes con anafilaxia se buscaron en la aplicación de la historia clínica electrónica (OMI[®]) existente en los Centros de Salud de la ciudad de Alcorcón, donde su difusión es total en todos sus Centros de Salud. Se utilizaron las mismas secuencias alfa-numéricas que las utilizadas en la Urgencia del HUFA con SELENE[®].

La estrategia de selección / búsqueda de los pacientes fue la siguiente:

- Se aplicaron las secuencias alfa-numéricas a los códigos de la codificación diagnóstica del CIAP (Clasificación Internacional de Atención Primaria).
- Los mismos filtros aplicados sobre los campos de diagnósticos o problema y los campos de actividades preventivas de la aplicación OMI[®].

Se incluyeron pacientes diagnosticados de anafilaxia entre 2004 y 2005 sin límite de edad, ya que a partir de 2004 se produjo la generalización de la historia clínica electrónica en la Atención Primaria de la Dirección asistencial Oeste de la CAM.

Durante los años 2004-2005 se identificaron 212 pacientes con anafilaxia diagnosticada en Atención Primaria. El número total de anotaciones que hubo que examinar fue de 12988.

4.5.5 Episodios de anafilaxias repetidas en los diferentes Niveles Asistenciales

Para evitar que un mismo episodio de anafilaxia apareciese en varios niveles asistenciales se controló la repetición del mismo en las anotaciones de los diferentes niveles a través del número de Seguridad Social o el DNI (Documento Nacional de Identidad) y el estudio temporal de cuando fueron los episodios, aceptando que las variaciones de anotación mayores de 3 meses entre las anotaciones de los diferentes niveles para episodios con el mismo perfil de síntomas y la misma causa correspondían a diferentes episodios, salvo que se hiciese constar explícitamente que el paciente había tenido varios episodios de anafilaxia repetidos en dicho espacio temporal.

4.6 CUESTIONARIO PARA IDENTIFICAR LAS RECURRENCIAS DE ANAFILAXIA

Para conocer si los pacientes habían vuelto a presentar episodios de anafilaxia se envió un cuestionario a su domicilio (Anexo I) a través de cuyas preguntas se trataba de obtener información acerca del número y las características de los nuevos episodios presentados. A los pacientes que no respondieron al cuestionario enviado por correo se les llamó por teléfono y una alergóloga realizó las preguntas incluidas en el cuestionario a los pacientes o a los padres o tutores de los pacientes cuando estos eran niños (hasta 16 años).

Los episodios de recidiva de anafilaxia fueron identificados por los pacientes con las preguntas correspondientes del cuestionario.

4.6.1 Cuestionario domiciliario

Los cuestionarios domiciliarios fueron enviados entre los meses de enero y abril de 2008, acompañados de una carta introductoria donde se explicaba a los pacientes la naturaleza y objetivos del estudio.

El cuestionario contaba con un número no excesivo de preguntas siendo la mayoría de estas preguntas cerradas con varias respuestas a elegir por el paciente, existiendo solo algunas preguntas abiertas que el paciente rellenaba con texto libre. (Ver Anexo 1). El

cuestionario fue realizado por personal no sanitario de la Unidad de Alergia del HUFA, comprobándose que no llevaba más de 10 minutos su realización.

Con las preguntas realizadas se intentaba obtener información acerca del número de episodios de anafilaxia que los pacientes habían vuelto a presentar desde el primer episodio de anafilaxia, las fechas en que ocurrieron, las características clínicas de los mismos, la necesidad de tratamiento domiciliario o en centros de Atención Sanitaria, los agentes causales y las posteriores medidas de evitación realizadas.

4.6.2 Entrevista telefónica

Las entrevistas telefónicas se realizaron entre los meses de septiembre de 2008 y enero de 2009 a aquellos pacientes que no habían respondido al cuestionario domiciliario. A cada paciente se le llamó en 3 ocasiones en diferentes momentos del día (2 veces por la tarde y 1 vez por la mañana).

4.6.3 Análisis de datos de los cuestionarios

Los datos obtenidos de la respuesta de los cuestionarios domiciliarios y de las entrevistas telefónicas se introdujeron en una base de datos para su posterior análisis.

Se enviaron un total de 1512 cuestionarios domiciliarios y se realizaron 1004 llamadas.

Se obtuvo un total de 887 (58,66%) respuestas con la siguiente distribución:

- Respuesta cuestionario domiciliario: 430
- Respuesta entrevista telefónica: 457

No contestaron 625 pacientes por los motivos siguientes:

- Defunción (por causas diferentes a la anafilaxia): 21 casos (4 detectados en la encuesta domiciliaria y 17 en la entrevista telefónica).

- Dirección errónea: 74
- Motivo desconcido: 530

Se consideró como tiempo de seguimiento el tiempo transcurrido entre el primer episodio de anafilaxia hasta el fin de seguimiento que quedó establecido en Diciembre de 2008. El tiempo medio de seguimiento fue de 19 ± 23 meses (d.e.) (mediana de 9 meses), con un rango intercuartil de 3-27 meses.

4.6.4 Evaluación de la claridad y comprensión del cuestionario

Para evaluar la comprensión de las preguntas del cuestionario por parte del paciente se realizó en primer lugar un pre-test (prueba previa) en el que el cuestionario se dio a leer a 6 facultativos de nuestra Unidad de Alergia quienes tras su lectura y análisis propusieron algunas modificaciones que fueron reflejadas en el documento final. El referido pre-test se realizó en dos ocasiones.

Posteriormente y con el mismo fin de evaluar la comprensión del cuestionario por los pacientes éste también se realizó a 20 pacientes en dos ocasiones, pudiendo comprobar que los pacientes entendían el contenido del mismo.

4.6.5 Validez del cuestionario

Para conocer la validez del cuestionario se realizó un estudio piloto que incluyó a 52 pacientes a los que se les dio el cuestionario para que lo cumplimentaran.

Un médico alergólogo denominado “encuestador”, el cuál conocía la historia del paciente, estableció en base a la historia clínica y a las respuestas del cuestionario si el paciente había presentado recidiva o no anotándolo en una hoja separada del cuestionario.

Posteriormente, un médico alergólogo denominado “investigador” y que no conocía la historia del paciente, ni la valoración hecha por el alergólogo encuestador, evaluó las respuestas de los cuestionarios estableciendo si habían presentado recidiva o no.

Por último, se analizó la concordancia entre los dos investigadores acerca de la existencia o no de recidiva.

El estudio de la validez externa del cuestionario se realizó por dos vías:

1. Mediante el análisis del **índice kappa**⁸² cuyo valor fue de 0,43 (valor moderado) indicando que existía una aceptable concordancia en la valoración de la presencia o no de recidiva entre los dos observadores (encuestador/investigador). El número de coincidencias entre alergólogo encuestador e investigador fue del 73,08%.
2. Valorando la **consistencia externa** mediante la comparación de los resultados de recidiva obtenidos en las respuestas del cuestionario con los resultados de recidivas de los datos de la misma cohorte pero analizando las recidivas a través de las anotaciones de evolución de los mismos pacientes contenidas en la historia clínica electrónica.

La incidencia de recurrencia de la anafilaxia en general obtenida en el análisis de la cohorte por las anotaciones de la historia clínica electrónica fue del 31,15% y la obtenida por el cuestionario fue del 34,84%, con solapamiento de sus intervalos de confianza.

También se comparó la exactitud de las fechas de las recurrencias de anafilaxia aportados por los pacientes en sus repuestas a los cuestionarios, con las fechas recogidas de esas recurrencias en los datos que disponíamos en las anotaciones de la historia clínica electrónica. Se consideraron, de manera arbitraria, fechas fiables cuando las fechas de las 2 procedencias tenían una diferencia de 2 o menos años. La experiencia clínica es que cuando los pacientes tienen que recordar episodios sucedidos hace varios años, suelen confundirse 1-2 años en la datación de esos episodios.

También se realizó un estudio de validez interna analizándose si existía diferencias en varias variables clínicas y demográficas entre los pacientes que contestaron y los que no contestaron y entre los que contestaron por carta y los que lo hicieron por teléfono.

Todos estos detalles de validez interna y externa se discutirán con mayor extensión en el apartado de resultados.

4.7 VARIABLES

En el Anexo II se detallan las variables utilizadas y el rango de valores que se usaron para cada una de ellas. A continuación se exponen las variables más relevantes:

- Se ha considerado **variable dependiente** a la recurrencia de los episodios de anafilaxia. El análisis se hizo en forma de variable dicotómica (tener o no tener recurrencia) y de forma cuantitativa (número de años en los que se produjeron episodios de anafilaxia). En el caso del número de episodios de anafilaxia la escala de episodios fue desde 0 hasta un máximo de 7. No se consideraron un número mayor de 7 recurrencias de anafilaxia para no incluir los episodios de los pacientes que sabíamos por experiencia clínica que iban a informar de un número exagerado de anafilaxias no objetivadas y que por tanto iban a tener un comportamiento como “outliers”, iban a sesgar los resultados hacia un sentido o iban a tener un excesivo peso en los hallazgos finales. El número de episodios de anafilaxia fue también considerada en forma de cuartiles.
- Como **variables independientes** más ilustrativas, se exponen las siguientes:
 - Edad.
 - Sexo.
 - Tipo de anafilaxia.
 - Agente etiológico.
 - Fecha del primer episodio de anafilaxia.
 - Fecha de los episodios sucesivos de anafilaxia.
 - Fechas fiables de los episodios de anafilaxia.
 - Número de orden de aparición de los episodios.
 - Nivel asistencial donde son atendidos los episodios de anafilaxia.

4.8 TÉCNICAS ESTADÍSTICAS

4.8.1 Estadísticos

1. Se ha determinado la incidencia acumulada de recidiva, con sus intervalos de confianza, de la anafilaxia en general y de sus subtipos en un determinado periodo temporal utilizando la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Número de recidivas de anafilaxia}}{\text{Número de pacientes con un primer episodio de anafilaxia en el período temporal de análisis}} \times 100$$

Ecuación 1: Incidencia acumulada de recidivas de casos de anafilaxia de cualquier causa

2. Se ha calculado la tasa de incidencia de recurrencia de anafilaxia de cualquier causa, por subtipos y por causa específica, con sus intervalos de confianza, en un período de observación determinado, usando la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Número de recidivas de anafilaxia de cualquier causa}}{\text{Número de pacientes con un primer episodio de anafilaxia x tiempo de seguimiento}}$$

Ecuación 2: tasa de incidencia de recurrencia de casos de anafilaxia de cualquier causa

Para este cálculo se ha utilizado como unidad número episodios x 100 pacientes-año de observación.

Se ha calculado la recurrencia para todas las anafilaxias, para todos los pacientes (independientemente de que este tenga 2 o más), para cada subtipo de anafilaxia y para causa específica.

No se han calculado las incidencias de recurrencia de anafilaxia de cada nivel asistencial ya que la mayoría de los pacientes habían sido vistos en Consulta de Alergia.

3. Las asociaciones entre recurrencia como variable dependiente y las variables independientes se ha medido mediante la prueba del X^2 . En los modelos de regresión

multivariante subsiguientes, se utilizaron aquellas variables cuya p en el bivariante había sido menor de 0,20 .

4. Se han calculado las razones de tasas de la aparición de anafilaxia por una causa en relación con anafilaxias de otras causas específicas.

Tasa de recurrencia anafilaxia por una causa o un subtipo o 1 familia de alergen

Tasa de recurrencia de anafilaxia de la cohorte total que contestaron al cuestionario

Ecuación 3: razón de tasas de recurrencia

5. Para obtener información sobre los factores pronósticos que juegan un papel en las sucesivas recidivas⁸³ se ha utilizado:

- La Regresión de Cox para obtener los factores de riesgo que predicen la primera recidiva, lo que viene a determinar los factores que facilitan tener recidiva de anafilaxia o no.
- Para el estudio de los aspectos cuantitativos del estudio (número de recurrencias de anafilaxia) se ha realizado:
 - una Regresión Logística Ordinal⁸⁴, siendo la variable desenlace los cuartiles del número de episodios de recurrencias de anafilaxia.
 - una Regresión de Poisson⁸⁵, en donde la variable dependiente fue la recidiva simple anual de anafilaxia, es decir el número de años con una o más recidivas de anafilaxia. Como es conocido esta regresión tiene en cuenta el número de eventos sucedidos en un período temporal. Para cada paciente se recogieron el número de años en donde había recurrencia de anafilaxia desde que sucedió el primer episodio hasta el fin de seguimiento del estudio (Diciembre 2008).

En todos estos modelos las covariables fueron aquellas comparaciones monovariantes donde la p fue menor de 0,20.

Se realizaron estudios de post-estimación para ver la bondad del ajuste del modelo. En la Regresión Logística Ordinal se hizo un estudio de las probabilidades dadas por el

modelo de tener 0, 1 o más recurrencias de anafilaxia según el subtipo de anafilaxia del primer episodio. Para la Regresión de Poisson se hizo un análisis de los residuos mediante la desviación residual estandarizada y su graficación (incidencia esperada contra la desviación residual estandarizada con obtención de la curva de regresión lowess).

Todas las técnicas estadísticas se realizaron con el programa STATA en su version 11 (Stata Corporation LP, College Station, Texas, USA)⁸⁶⁻⁸⁸.

4.8.2 Tamaño de la muestra

La cohorte inicial a la que se mandó el cuestionario o se contactó telefónicamente estuvo integrada por 1512 pacientes con anafilaxia. Sin embargo tras recibir contestación del cuestionario domiciliario y las llamadas telefónicas solo dispusimos de 887 (58,66 %) (no están incluidas las defunciones) para el análisis. Si tenemos en cuenta los datos de no respuesta que aparecen en la literatura revisada (**Mullins**⁵⁸ 30%, **Cianferoni y col**⁵² 39%), siguiendo una estrategia similar a la nuestra en la realización del cuestionario por correo y las llamadas telefónicas, hemos contado con un porcentaje similar de pacientes para el análisis.

Como parte del estudio general de incidencia y recurrencia de anafilaxia, cuando estaban introducidos en la base de datos del estudio alrededor de 400 pacientes (base de datos de donde proceden todos los datos de los sucesivos subestudios que nuestro grupo ha ido realizando) realizamos los cálculos para saber el tamaño de la muestra necesario para obtener resultados significativos en el estudio de recurrencia de anafilaxia. En estos 400 pacientes la proporción de recurrencias en las 3 subpoblaciones más frecuentes de anafilaxia fueron: 45,2% para anafilaxia idiopática, 30,4% para anafilaxia por alimentos y 31,7% para anafilaxia por medicamentos. Si queremos demostrar que la recurrencia de los episodios de anafilaxia era estadísticamente significativa mayor en la anafilaxia idiopática (la que tenía mayor tasa de recurrencia), que en la anafilaxia por alimentos, sin hacer cálculos con el tiempo de seguimiento, calculamos que para obtener un riesgo relativo de 1,5 de la recurrencia de los episodios de anafilaxia con una proporción de recurrencias del 45% en anafilaxia idiopática, una proporción recurrencias en anafilaxia por alimentos de 30%, con un nivel de confianza del 95% y una precisión relativa del 0,5 necesitabamos 270 pacientes en cada grupo. Para los 2 grandes subtipos de anafilaxia (alimentos,

medicamentos) estas cifras se alcanzaron en nuestro estudio . La fórmula utilizada fue la siguiente⁸⁹ .

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{(1-P_1)/P_1 + (1-P_2)/P_2}{(\ln(1-\varepsilon))^2}$$

Ecuación 5. Fórmula cálculo tamaño muestra

P₁: proporción de expuestos al factor de estudio que presentaron ese mismo evento.

P₂: proporción de no expuestos que presentaron ese mismo evento.

1- α : nivel de confianza o seguridad.

ε : precisión relativa del estudio.

4.9 ANEXOS

4.9.1 ANEXO I: CUESTIONARIO REMITIDO A LOS PACIENTES, Y UTILIZADO EN LA ENCUESTA TELEFÓNICA.

ENCUESTA PARA ESTUDIAR LA RECURRENCIA DE LA ANAFILAXIA REALIZADA POR EL PROPIO PACIENTE

Esta encuesta tiene como objetivo conocer cuales son los posibles factores desencadenantes de las reacciones alérgicas que presentan algunos pacientes y así poder instaurar medidas de prevención que eviten que dichas reacciones sigan produciéndose.

Le agradecemos de antemano el tiempo que va a dedicar usted a cumplimentar esta encuesta cuyos resultados sin duda nos servirán para mejorar la asistencia que deseamos dar a nuestros pacientes.

Este estudio ha sido patrocinado por la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC) y por la Fundación de la Mutua Madrileña.

Queremos informarle que esta encuesta cumple las disposiciones generales de la ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, que tiene por objeto garantizar y proteger en lo que concierne al tratamiento de los datos personales, las libertades públicas y los derechos fundamentales de las personas físicas y especialmente de su honor, e intimidad personal y familiar. Los datos serán manejados por facultativos única y exclusivamente con fines epidemiológicos y de investigación.

Usted.....según consta en su Historia Clínica ha presentado su primera reacción alérgica en habiendo estado producida por.....y cuyas características fueron: síntomas cutáneos (picor de piel, erupción, hinchazón de alguna parte del cuerpo) y/o síntomas respiratorios (tos, ahogo, pitidos en el pecho) y/o síntomas cardio-circulatorios (mareo con o sin pérdida de conocimiento, disminución de la tensión arterial).

Mediante esta encuesta nos gustaría saber si ha presentado nuevas reacciones alérgicas después de la primera que hemos comentado, y si es así, el número de veces que le ha ocurrido, cuáles han sido los agentes desencadenantes y las características de dichas reacciones.

- ¿Ha presentado nuevas reacciones alérgicas desde que tuvo su primera reacción?

-SI

- NO

SI NO HA PRESENTADO NUEVAS REACCIONES ALÉRGICAS O SI ESTAS NO SE HAN MANIFESTADO CON VARIOS SINTOMAS A LA VEZ (CUTÁNEOS, RESPIRATORIOS O CARDIO-CIRCULATORIOS) NO CONTESTE LAS SIGUIENTES PREGUNTAS.

Cuestionario

0. ¿Cuándo tuvo su primer episodio de anafilaxia?
- 1- Si ha presentado nuevas reacciones alérgicas señale cuántas ha tenido:
 -1 - 2 - 3 - 4 - 5 -6 -Más de 6
- 2- ¿ Ha presentado en todas las reacciones los mismos síntomas ?
 - SI - NO
- 3- Señale la frecuencia con la que ha presentado los siguientes síntomas en sus reacciones:
- Síntomas cutáneos (picor, erupciones, hinchazones)
 nunca algunas veces muchas veces siempre
 - Síntomas respiratorios (tos, ahogo, pitidos)
 nunca algunas veces muchas veces siempre
 - Síntomas cardio-circulatorios (mareo, pérdida conocimiento)
 nunca algunas veces muchas veces siempre
 - Todos o varios de los síntomas a la vez
 nunca algunas veces muchas veces siempre
- 4- Las siguientes preguntas se refieren a las características de la segunda o posteriores reacciones que haya presentado:

DESCRIPCIÓN DE LA SEGUNDA O POSTERIORES REACCIONES ALÉRGICAS

- Fecha aproximada: 80-85 85-90 90-95 95-2000
 2001 2002 2003 2004 2005 2006
- Agente desencadenante: Conocido Desconocido
- En caso de conocer el agente desencadenante señale el mismo en la siguiente lista y escriba cuál es en el caso de alimentos o fármacos:
 - Alimento:
 - Fármaco:
 - Látex
 - Picadura avispas o abejas
 - Ejercicio físico

- Parásitos:
 - tras comer boquerones en vinagre
 - tras rotura de un quiste en el hígado o pulmón
- Otro:.....
- Señale el tiempo en aparecer la reacción desde la ingesta o contacto con el agente responsable:
 - 1 hora
 - 2 horas
 - 3 horas
 - 4 horas
 - Más de 4 horas
- Señale los síntomas presentes en la reacción:
 - Picor de la piel
 - Enrojecimiento por todo el cuerpo
 - Granos o ronchas en la piel
 - Hinchazón de alguna parte del cuerpo
 - Dificultad para tragar
 - Dificultad para respirar
 - Pitos en el pecho
 - Tos
 - Dolor gástrico o abdominal
 - Vómitos
 - Diarrea
 - Mareo
 - Pérdida de conocimiento
- ¿Cuánto tiempo le duró el episodio?
 - Menos de 6 horas
 - Entre 6-12 horas
 - Entre 12-24 horas
 - Más de 24 horas

- ¿ Se auto-administró (pinchó) o le administraron (pincharon) la adrenalina que se le prescribió en la Consulta de Alergia (Adreject®) ?:
 - SI
 - NO
 - No me prescribieron dicho dispositivo

- ¿Tomó la medicación oral que tiene prescrita para los casos de urgencia?
 - SI
 - NO
 - No me prescribieron dicha medicación

- ¿Necesitó acudir a Urgencias ?
 - SI NO

- ¿Qué tratamiento recibió en Urgencias ? (puede marcar todas o ninguna):
 - Polaramine
 - Urbasón
 - Adrenalina
 - Sueros
 - Inhaladores o aerosoles
 - No me acuerdo o no sé la medicación que recibí
 - Medicación en el brazo, en la pierna, en el brazo a través de una inyección

- ¿Compró el dispositivo Adreject® tras serle este prescrito en la Consulta de Alergia o en la Consulta de su Médico de Cabecera o Pediatra?
 - SI
 - NO
 - No sabía que tenía que comprar dicho dispositivo

- ¿Compró la medicación oral tras serla esta prescrita en la Consulta de Alergia o en la consulta de su Médico de Cabecera o Pediatra?
 - SI
 - NO
 - No sabía que tenía que comprar dicha medicación oral

- ¿Conocía previamente a qué era alérgico ?
 - SI NO

- ¿Podría especificar los alimentos, fármacos o agentes a los que es alérgico?
 -
 -
 -

- ¿Realiza habitualmente medidas de evitación del agente al que es alérgico ?
 - SI
 - NO
 - No sabía que tenía que seguir medidas de evitación

4.9.2 ANEXO II. VARIABLES UTILIZADAS EN EL ESTUDIO

4.9.2.1 Variables relacionadas con el paciente

Variables clínicas

- Sexo: varón -1-, mujer -2-.
- Fecha nacimiento, nombre y apellidos.
- Antecedentes personales de enfermedades atópicas:
 - Rinitis (alérgica -1-, no alérgica -2-, o ausente -3-).
 - Asma (alérgica -1-, no alérgica -2-, o ausente -3-).
 - Urticaria (aguda -1-, crónica -2-, o ausente -3-).
 - Signos de urticaria (urticaria -1-, angioedema -2-, UR/AE -3-).
 - Dermatitis (atópica si -1-, atópica no -2-).
 - Alergia medicamentosa (especificando el agente).
 - Alergia alimentaria (especificando el agente).
- Antecedentes familiares de enfermedades atópicas:
 - Rinitis (alérgica -1-, no alérgica -2-, o ausente -3-).
 - Asma (alérgica -1-, no alérgica -2-, o ausente -3-).
 - Urticaria (aguda -1-, crónica -2-, o ausente -3-).
 - Signos de urticaria (urticaria -1-, angioedema -2-, UR/AE -3-).
 - Dermatitis (atópica si -1-, atópica no -2-).
 - Alergia medicamentosa (especificando el agente).
 - Alergia alimentaria (especificando el agente).

Nivel asistencial donde se ve al paciente

- Urgencias Hospital (-1 si, 2 no -).
- Consulta Atención Primaria (-1 si, 2 no -).
- Consulta de Alergia (-1 si, 2 no -).
- Ingreso en Planta de Hospitalización (-1 si, 2 no -).
- Ingreso en UCI (-1 si, 2 no -).

4.9.2.2 Variables relacionadas con la valoración del paciente en la Unidad de Alergia

Variables clínicas

- Agente causal sospechoso
 - Identificación del agente.
 - Alimentos (-1 si, 2 no -), alimento/s implicado/s.
 - Medicamentos (-1 si, 2 no -), fármaco/s implicado/s.
 - Parásitos (Echinococcus Granulosus -1-, Anisakis Simplex -2-).
 - Látex (-1 si, 2 no -).
 - Por ejercicio: (dependiente de alimentos con hipersensibilidad -1 si, 2 no -, dependiente de alimentos sin hipersensibilidad -1 si, 2 no -, no dependiente de alimentos -1 si, 2 no -, dependiente de AINE -1 si, 2 no -).
 - Idiopática (-1 si, 2 no -).
 - Por otras causas: (cíclica menstrual -1 si, 2 no -, a frigore -1 si, 2 no -) .
 - Cofactores que puedan influir en la aparición del episodio (beta-bloqueantes -1-, IECA -2-, AINE -3-, agentes químicos -4-, agentes físicos -5-, otros -6).

Medidas preventivas señaladas

- Inmunoterapia específica (si se prescribió -1- o no -2-).
- Dispositivo de adrenalina auto-inyectable (si se indicó -1- o no -2-).
- Consejos de evitación del agente sospechoso (si se dieron -1- o no -2-).
- Utilización del dispositivo de adrenalina auto-inyectable (utilización según técnica -1-, no utilización -2-, utilización con mala técnica -3-, caducado -4-).
- Descripción en texto libre del motivo de mala o ausente utilización del dispositivo.
- Número de veces que se ha usado el dispositivo.

4.9.2.3 Variables de estratificación

En algunos estudios se han encontrado diferencias en la tasa de recurrencia de la anafilaxia en función del sexo, edad y presencia de enfermedades atópicas, por lo que se hizo un análisis estratificado con las siguientes variables, para descubrir si existe confusión o heterogeneidad de efectos:

- Sexo varón -1-, mujer -2-.
- Edad con ensayos con diferentes intervalos de edad.
- Presencia de enfermedades atópicas.
- Subtipo de anafilaxia

5. RESULTADOS



5.1 ANÁLISIS DE LA VALIDEZ DEL CUESTIONARIO

Se enviaron un total de 1512 cuestionarios a los domicilios de los pacientes de la cohorte, y se realizaron 1004 contactos telefónicos a los pacientes que no respondieron al envío postal (tres llamadas a cada paciente en diferentes momentos del día).

Se obtuvo un total de 887 respuestas (58,66%) correspondiendo de estas 887 respuestas el 48,58% a las respuesta del cuestionario por vía postal y un 51,41% a la respuesta de la entrevista telefónica.

De los 625 pacientes de los que no obtuvimos respuestas, 21 casos correspondieron a defunciones (4 detectadas en la encuesta domiciliaria y 17 en la entrevista telefónica) y 74 casos a direcciones erróneas. Se desconoce el motivo de la no respuesta en el resto de los casos (Tabla 6).

	Correo		Teléfono		Dirección errónea		Defunción		Motivos desconocidos		Total	Porcentaje
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Mujer	254	29,16	253	29,05	48	5,51	11	1,26	305	35,02	871	100
Varón	175	27,52	201	31,60	26	4,09	10	1,57	224	35,22	636	100
Total	429	28,37	454	30,03	74	4,89	21	1,39	534	35,32	1512	100

Pearson χ^2 . Pr=0,50

Tabla 6. Respuesta al cuestionario o entrevista telefónica.

5.1.1 Análisis de la validez interna

ANÁLISIS DE LOS PACIENTES QUE CONTESTARON Y NO CONTESTARON

Según sexo y edad

Entre los pacientes que contestaron al cuestionario, en 4 de ellos el sexo era desconocido. En el análisis realizado entre los pacientes que contestaron y no contestaron no se objetivaron diferencias de género (Tabla 7) ni de edad (Tabla 8).

Contestan		
Sexo	N	%
Mujer	507	57,42
Varón	376	42,58
Total	883	100

Pearson χ^2 . Pr=0,72

Tabla 7. Distribución por sexo de los pacientes que contestaron.

	N	Edad	%25	%50	%75	Desv. std
No contestan	614	44,8	30,46	44,03	59,2	20.16
Si contestan	887	44,39	30,83	45,28	59,26	19,27

Test de Wilcoxon (suma de rangos) Pr= 0,84

Tabla 8. Distribución por edad de los pacientes que contestaron y no contestaron.

Según características clínicas y asistenciales

Se objetivó que entre los pacientes de la cohorte que contestaron y no contestaron, según datos de la historia clínica del paciente, no existieron diferencias en la etiología de la anafilaxia o en la severidad de la misma. Sin embargo, si se objetivó que contestaron más los pacientes que fueron vistos en la Consulta de Alergia, los que presentaban antecedentes de enfermedad dermatológica, aquellos a los que no se les había prescrito un pre-tratamiento para futuras exposiciones a contrastes radiológicos y aquellos a los que se les dió en la Consulta de Alergia medidas de evitación (Tabla 9).

% Respuesta al cuestionario en los 1512 pacientes de la cohorte total					
Etiología	Presencia de la característica		Ausencia de la característica		P
	N	%	N	%	
Anafilaxia anisakis	111	64,16	776	57,95	0,11
Anafilaxia ejercicio	15	70	872	58,48	0,54
Anafilaxia alimentos	242	58,74	645	58,64	0,97
Anafilaxia himenópteros	31	55,55	857	58,74	0,56
Anafilaxia idiopática	74	62,18	813	58,36	0,41
Anafilaxia látex	12	52,17	875	58,76	0,52
Anafilaxia medicamentos	402	56,7	485	60,4	0,14
Anafilaxia otras	6	60	881	58,66	0,44
Severidad					
Anafilaxia grave	169	57,48	774	63,59	0,85
Consulta					
Paso por Consulta Alergia	823	60,12	64	44,76	<0,01
Antecedentes Personales					
Atopia	242	60,05	645	58,16	0,51
Enf. cardiaca	142	55,69	745	59,27	0,29
Enf. respiratoria	225	59,06	662	58,53	0,85
Urticaria	29	64,44	855	58,48	0,05
Tto / evitación					
Prescripción adrenalina auto-inyectable	112	57,14	710	60,58	0,36
Pre-tratamiento contrastes radiológicos	25	45,45	797	60,7	0,02
Consejos evitación	779	60,63	43	53,75	0,02

Tabla 9. Características clínicas y asistenciales de los pacientes que contestaron.

ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE LAS CONTESTACIONES POR CARTA Y POR TELÉFONO

Según sexo y edad

En el análisis de los pacientes que contestaron no se objetivaron diferencias significativas de género (Tabla 10) ni de edad (Tabla 11) entre los que contestaron por carta y los que contestaron por teléfono.

Según características clínicas y asistenciales

En el análisis de las diferencias existentes en las respuestas de los cuestionarios o en las llamadas telefónicas en función de diferentes datos de los episodios de anafilaxia que constan en las historias clínicas de la Unidad de Alergia del HUFA, se pudo objetivar que en relación a la etiología de las anafilaxias contestaron más por teléfono las anafilaxias por medicamentos; no existió diferencia de respuesta en relación a la severidad de la anafilaxia; en relación a los antecedentes personales contestaron más por teléfono las urticarias crónicas; en relación a las prescripciones de tratamiento contestaron mas por carta aquellos a los que se les prescribió adrenalina auto-inyectable no existiendo diferencias entre los que se les pautó pre-tratamiento para futuras exposiciones a contrastes radiológicos ni para aquellos a los que se les dió medidas de evitación; en relación a la presencia de recidiva o no contestaron más por carta aquellos pacientes que sí habían presentado recidiva, independientemente de la etiología de la recidiva (Tabla 12).

Sexo	Carta		Teléfono		Total	
	N	%	N	%	N	%
Mujer	254	59,21	253	55,73	507	57,42
Varón	175	40,79	201	44,27	37	42,58

Pearson χ^2 . Pr = 0,29

Tabla 10. Distribución por sexo de los pacientes que contestaron por carta y por teléfono.

	N	Edad	%25	%50	%75	Desv. std
Carta	422	43,68	29,41	44,85	59,28	19,49
Teléfono	446	45,06	31,97	45,7	59,19	19,05

Test de Wilcoxon (suma de rangos). Pr = 0,38

Tabla 11. Distribución por edad de los pacientes que contestaron por carta y por teléfono.

Etiología	Carta		Teléfono		P
	N	%	N	%	
Anafilaxia anisakis	56	13,02	56	12,25	0,73
Anafilaxia echinococcus	0	0	1	0,22	0,33
Anafilaxia ejercicio	9	2,89	7	1,53	0,85
Anafilaxia alimentos	125	29,07	117	25,6	0,24
Anafilaxia himenópteros	18	4,19	13	2,84	0,19
Anafilaxia idiopática	38	8,84	33	8,32	0,78
Anafilaxia látex	9	2,09	3	0,66	0,06
Anafilaxia fármacos	182	42,33	233	50,98	0,01
Anafilaxia otras	4	1,93	2	0,44	0,48
Severidad					
Anafilaxia grave	89	20,75	80	17,05	0,14
Consulta					
Paso por Consulta Alergia	404	93,95	419	91,68	0,19
A . Personales					
Atopia	118	27,44	124	27,13	0,91
Enf. cardiaca	60	13,95	82	17,94	0,1
Enf. respiratoria	108	25,12	117	25,6	0,86
Urticaria	10	2,33	19	4,16	0,03
Tratamiento					
Prescripción adrenalina auto-inyectable	71	17,62	41	9,79	0,001
Pre-tratamiento contrastes radiológicos	10	38,46	16	61,56	0,31
Consejos evitación	368	94,36	398	95,22	0,58
Recidiva y etiología					
Si recidiva	279	64,87	30	6,56	0,001
Recidiva alimentos	140	32,56	8	1,75	<0,001
Recidiva fármacos	92	21,4	11	2,41	<0,001
Recidiva látex	13	3,02	0	0	<0,001
Recidiva himenópteros	29	6,74	0	0	<0,001
Recidiva ejercicio	14	3,26	1	0,22	<0,001
Recidiva anisakis	20	4,65	0	0	<0,001
Recidiva idiopática	39	9,07	8	1,75	<0,001
Recidiva por el mismo subtipo de anafilaxia	214	54,45	24	5,31	<0,001
Recidiva por reactividad cruzada	196	51,72	20	4,46	<0,001
Recidiva por el mismo alergeno	129	41,35	10	2,28	<0,001

Tabla 12. Características clínicas y asistenciales de los pacientes que contestaron por carta y por teléfono.

5.1.2 Análisis de la validez externa

ANÁLISIS MEDIANTE COMPARACIÓN DE DATOS DE HISTORIA CLÍNICA Y RESPUESTAS DEL CUESTIONARIO

No se objetivaron diferencias (solapamiento de los intervalos de confianza) entre las incidencias acumuladas de recurrencias de anafilaxia objetivadas por el cuestionario y los datos de historia clínica de toda la cohorte, tanto cuando se analizó las recurrencias del número total de anafilaxias, como las recurrencias entre mujeres y hombres, como los diferentes subtipos de anafilaxia. Sólo cuando la etiología de la anafilaxia fue producida por látex hubo un menor porcentaje de recidiva de anafilaxia cuando los datos fueron obtenidos de la historia clínica, aunque hay que tener en cuenta que el número de anafilaxias por látex existentes en las respuestas del cuestionario fue muy pequeño (Tabla 13).

	Historia Clínica			Cuestionario		
	%	IC 95% lím inf	IC 95% lím sup	%	IC 95% lím inf	IC 95% lím sup
Recidivas totales	31,15	28,82	33,55	28,17	25,13	31,20
Género						
Mujer	32,03	28,94	32,25	29,90	25,81	33,99
Varón	29,72	26,19	33,44	25,98	21,41	30,54
Etiología anafilaxia						
Anisakis	27,12	20,91	34,08	22,43	14,40	30,46
Fármacos	27,8	24,6	31,18	22,33	18,25	26,42
Ejercicio	32,26	16,68	51,37	25,00	-3,74	53,74
Alimentos	39,08	34,34	43,98	38,79	32,48	45,11
Himenópteros	20,34	10,98	32,83	33,33	-110,09	176,76
Idiopática	37,93	30,7	45,58	32,86	21,58	44,14
Látex	17,39	4,95	38,78	72,73	41,35	104,11

Tabla 13. Incidencias acumuladas de recurrencia de anafilaxia según datos de historia clínica y datos del cuestionario.

ANÁLISIS MEDIANTE EN EL ÍNDICE DE KAPPA

Se realizó un estudio piloto entre los pacientes que acudían a la Consulta de Alergia para revisión de sus enfermedades alérgicas, donde se valoró la concordancia en un mismo paciente de la presencia de una recidiva de anafilaxia entre los datos aportados por el cuestionario y el obtenido por la entrevista del alergólogo responsable del paciente. Se obtuvo un índice Kappa que fue de 0,43 (valor moderado) con $p < 0,0001$, indicando que existía una aceptable concordancia en la valoración de la presencia o no de recidiva entre los dos observadores (alergólogo encuestador / responsable del paciente y alergólogo investigador / valorador del cuestionario).

El porcentaje de acuerdo entre los dos alergólogos fue de 73,08%, es decir, en un 69,23% de los casos ambos alergólogos coincidieron en diagnosticar la presencia de recidiva y en un 84,61% de los casos coincidieron en diagnosticar la no existencia de recidiva (Tabla 14).

Alergólogo investigador	Alergólogo encuestador		Total
	Si recidiva	No recidiva	
Si recidiva	27	12	39
No recidiva	2	11	13
Total	29	23	52

Tabla 14. Concordancia diagnóstica entre investigadores.

No pudo establecerse con los 2 métodos de validación del cuestionario una tendencia a estimar menor o mayor incidencia acumulada con respecto a los valores de referencia: la historia clínica orienta a mayor porcentaje de recurrencia con los datos de la historia clínica, mientras que en la evaluación de los 2 investigadores hay más casos de recurrencia de anafilaxia por el cuestionario que por la historia clínica.

ANÁLISIS DE LA FIABILIDAD (CONCORDANCIA) ENTRE LAS FECHAS DE RECIDIVA REFERIDAS POR LOS PACIENTES EN EL CUESTIONARIO Y LAS FECHAS QUE CONSTAN EN LA HISTORIA CLÍNICA

La media de la diferencia de años entre la fecha de la primera recidiva según lo referido por el paciente en el cuestionario con respecto a la fecha de la primera recidiva que consta en la historia clínica de ese mismo paciente fue de 3,6 años. Así mismo, la media de la diferencia de años entre la fecha de la segunda recidiva referida por el paciente en el cuestionario y la fecha de la primera recidiva que consta en la historia clínica fue de 8,2 años (Tabla 15). Todo ello indica que cuando el paciente aludía a su primera recidiva realmente nos estaba contando su primera recidiva de anafilaxia y no su primer episodio de anafilaxia.

	Media	Desv. estándar	Límite inf	límite sup
<i>Diferencia en años entre fecha 1ª recidiva cuestionario e HªC</i>	3,61	9,18	-19	56
<i>Diferencia en años entre fecha 2ª recidiva cuestionario y fecha 1ª recidiva HªC</i>	8,24	9,12	-11	58

Tabla 15. Diferencia en años entre las fechas de recidivas referidas por los pacientes y las fechas que constan en su historia clínica.

Por ello se realizó un estudio de concordancia de las fechas de la primera recidiva según la información aportada por el paciente en el cuestionario y la que constaba en la historia clínica, mediante un método gráfico según recomendaciones de **Bland y Altman**⁸³ (Figura 4), observando que las diferencias menores a 4-5 años entre las 2 fechas se producen sobre todo cuando los episodios de recurrencia ocurren a partir del año 2000.

De forma arbitraria consideramos que los datos sobre la fecha de la primera recidiva eran fiables cuando la diferencia absoluta entre las fechas de los años en que sucedían los episodios de anafilaxia entre lo que informaba el cuestionario y la historia clínica eran menos de 3 años (2 años o menos). De esta manera observamos que sólo un 40,63% de los casos ofrecían datos fiables según el criterio establecido (Tabla 16).

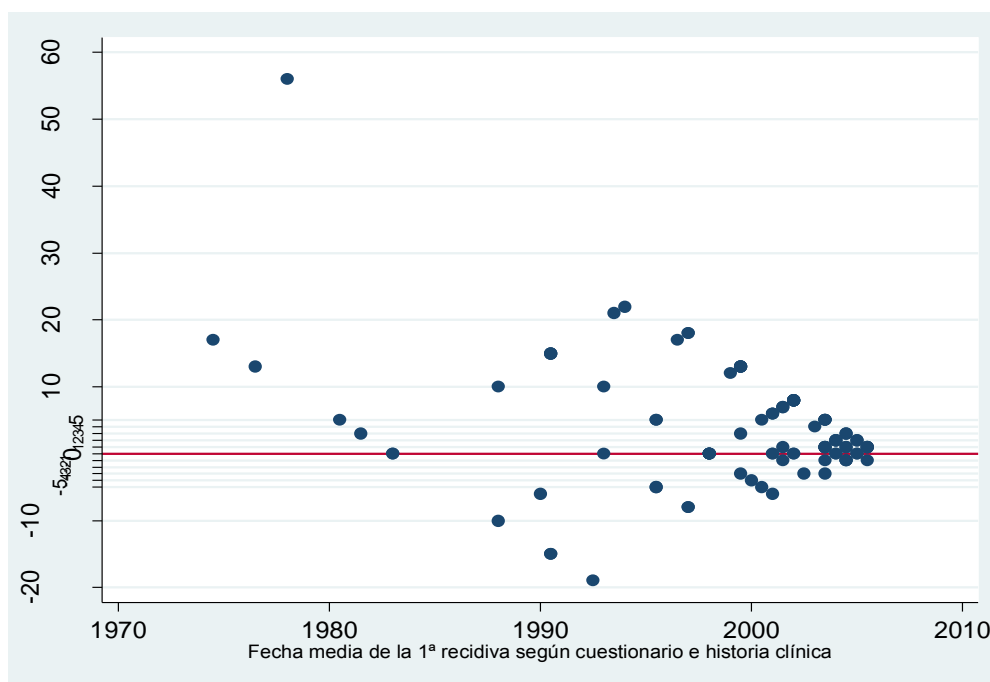


Figura 4. Concordancia de fechas de la primera recidiva entre lo referido por el paciente y la información contenida en su historia clínica.

Diferencia en años	Frecuencia	Frecuencia acumulada	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	17	17	17,71%	17,71%
1	17	34	17,71%	35,42%
2	5	39	5,21%	40,63%
3	7	46	7,29%	47,92%
4	2	48	2,08%	50,00%
5	11	59	11,46%	61,46%
6	5	64	5,21%	66,67%
7	2	66	2,08%	68,75%
8	8	74	8,33%	77,08%
10	3	77	3,13%	80,21%
12	1	78	1,04%	81,25%
13	5	83	5,21%	86,46%
15	5	88	5,21%	91,67%
17	2	90	2,08%	93,75%
18	2	92	2,08%	95,83%
19	1	93	1,04%	96,88%
21	1	94	1,04%	97,92%
22	1	95	1,04%	98,96%
56	1	96	1,04%	100,00%

Tabla 16. Diferencia en años de la primera recidiva entre lo referido por el paciente y la información que consta en su historia clínica.

Así mismo observamos que el 80% de los datos fiables se acumulaban en los que el primer episodio según la historia clínica sucedían en el año 2000 o posteriores (Tabla 17) (Figura 5), lo cual corrobora lo observado de modo gráfico en la figura de Bland y Altman⁸³.

Fiabilidad =1 si diferencia menos 3 años					
Fecha primer episodio según HªClínica	No	% acumulado No	Si	% acumulado Si	Total
2006	0	0,00%	1	2,00%	1
2005	0	0,00%	10	22,00%	10
2004	1	2,17%	8	38,00%	9
2003	1	4,35%	9	56,00%	10
2002	1	6,52%	4	64,00%	5
2001	6	19,57%	5	74,00%	11
2000	4	28,26%	3	80,00%	7
1999	6	41,30%	1	82,00%	7
1998	1	43,48%	2	86,00%	3
1997	1	45,65%	3	92,00%	4
1996	2	50,00%	0	92,00%	2
1995	2	54,35%	0	92,00%	2
1994	2	58,70%	0	92,00%	2
1993	2	63,04%	0	92,00%	2
1992	3	69,57%	1	94,00%	4
1990	3	76,09%	0	94,00%	3
1986	1	78,26%	0	94,00%	1
1985	4	86,96%	1	96,00%	5
1984	1	89,13%	0	96,00%	1
1982	1	91,30%	1	98,00%	2
1980	0	91,30%	1	100,00%	1
1978	1	93,48%	0	100,00%	1
1970	1	95,65%	0	100,00%	1
1966	1	97,83%	0	100,00%	1
1950	1	100,00%	0	100,00%	1
Total	46		50		96

Tabla 17. Porcentaje acumulado de variables fiables según la fecha del primer episodio.

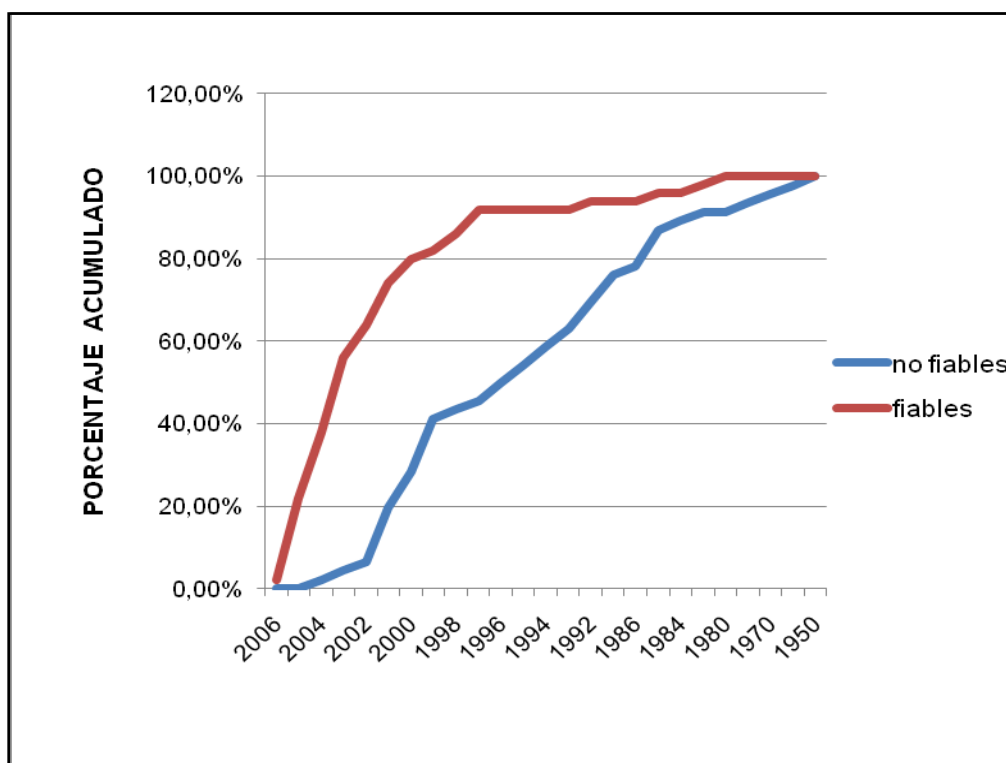


Figura 5. Porcentaje de variables fiables según la fecha del primer episodio.

5.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

5.2.1 Descripción de la cohorte por sexo, edad, procedencia y antecedentes personales

EDAD Y SEXO

De los 887 pacientes que respondieron por correo o a través de la entrevista telefónica, un 57,42% fueron mujeres y un 42,58% varones (Tabla 18) (en 4 de ellos el sexo fue desconocido), siendo la edad media de 45,28 años y el rango intercuantil entre 30,83 y 68,06 años (Tabla 19).

Sexo	N	%
Mujer	507	57,42
Varón	376	42,58
Total	883	100

Tabla 18. Distribución por sexo de los pacientes que contestaron al cuestionario.

Percentiles	10%	25%	50%	75%	90%
Edad	17,14	30,83	45,28	59,26	68,06

Tabla 19. Distribución por edad de los pacientes que contestaron al cuestionario.

PROCEDENCIA

La mayoría de los pacientes habían sido vistos en la Consulta de Alergia (92,78%), y con menor frecuencia también habían sido atendidos en Urgencias, Atención Primaria o habían estado hospitalizados (Tabla 20).

Procedencia	N	%
Atención Primaria	105	11,84
Consulta Alergia	823	92,78
Urgencias	151	17,02
Hospitalización	32	3,61

Tabla 20. Procedencia de los pacientes que contestaron al cuestionario.

ANTECEDENTES PERSONALES

En relación a los antecedentes personales el 27,28% tenía antecedentes de enfermedades atópicas: rinitis el 25,03% (20,07% alérgica), asma el 20,97% (14,21% alérgica), y dermatitis atópica el 2,82%.

Se observó un alto porcentaje de pacientes con antecedentes de patología ORL (25,82%) y con antecedentes cardiológicos (25,37%). En menor porcentaje se observaron antecedentes de otras enfermedades respiratorias (16,01%) y de patología dermatológica (12,29%) (Figura 6).

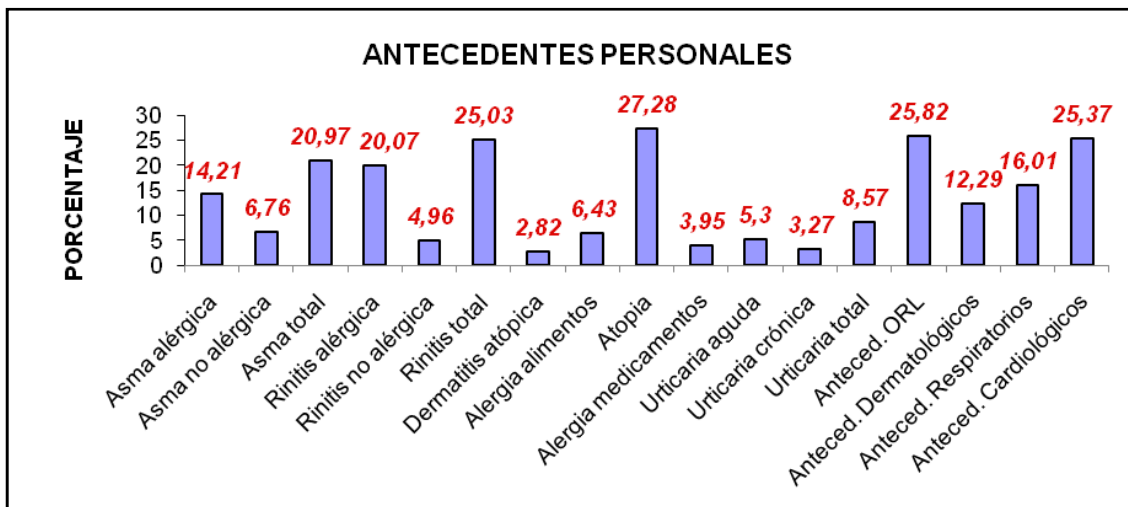


Figura 6. Antecedentes personales de los pacientes que contestaron al cuestionario.

5.2.2 Características del primer episodio de anafilaxia previo a la recidiva

SEVERIDAD

En la mayoría de los casos el primer episodio de anafilaxia no fue grave (80,92%) aunque en un alto porcentaje fue moderado (73,81%) (Tabla 21).

Severidad	N	%
Leve	63	7,11
Moderado	654	73,81
No grave	717	80,92
Grave	169	19,07

Tabla 21. Severidad del primer episodio de recidiva.

ETIOLOGÍA

En cuanto a la causa desencadenante del primer episodio de anafilaxia las dos etiologías predominantes fueron los medicamentos (45,89%) y los alimentos (25,7%). El resto de subtipos de anafilaxia se produjeron con menor frecuencia como puede observarse en la figura 7. El desencadenamiento de la anafilaxia por dos causas ocurrió en pequeña proporción, en un 1,92% por 2 o más causas atópicas (etiologías que se asocian

frecuentemente a enfermedades atópicas como son los alimentos, el látex o el ejercicio físico), y en un 0,6% por 2 o más causas no atópicas (Figura 7).

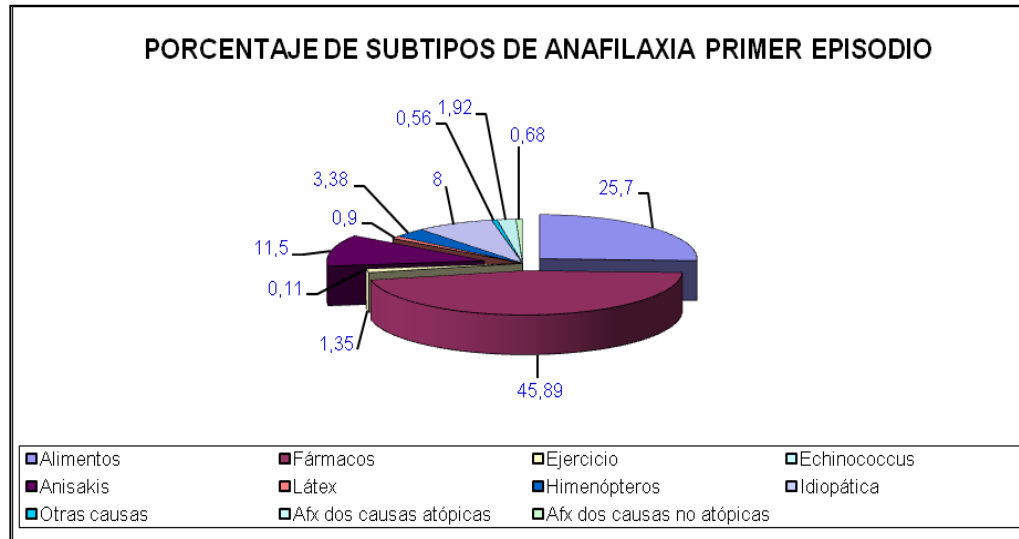


Figura 7. Etiología del primer episodio de recidiva.

Los fármacos que más frecuentemente estuvieron implicados en el primer episodio de anafilaxia sobre el total de todas las causas de anafilaxia, fueron la amoxicilina (15,45%) y el metamizol (8,34%), representando el resto de medicamentos menos del 5% (Figura 8).

Por grupos farmacológicos los más frecuentemente implicados, con respecto a todas las causas de anafilaxia, fueron las aminopenicilinas (16,12%) y las pirazolonas (10,71%) (Figura 9).

En global pudimos observar que los fármacos más frecuentemente descritos como implicados por los pacientes pertenecían a dos grandes grupos farmacológicos como son el grupo de los antibióticos beta-lactámicos y el grupo de los AINE (anti-inflamatorios no esteroideos), exceptuando los contrastes radiológicos yodados.

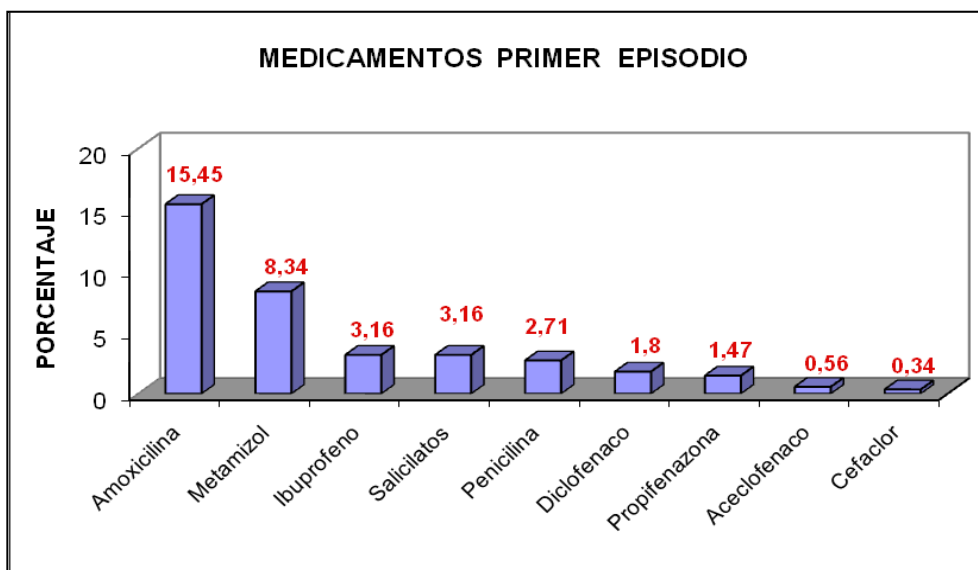


Figura 8. Fármacos implicados en el primer episodio de anafilaxia.

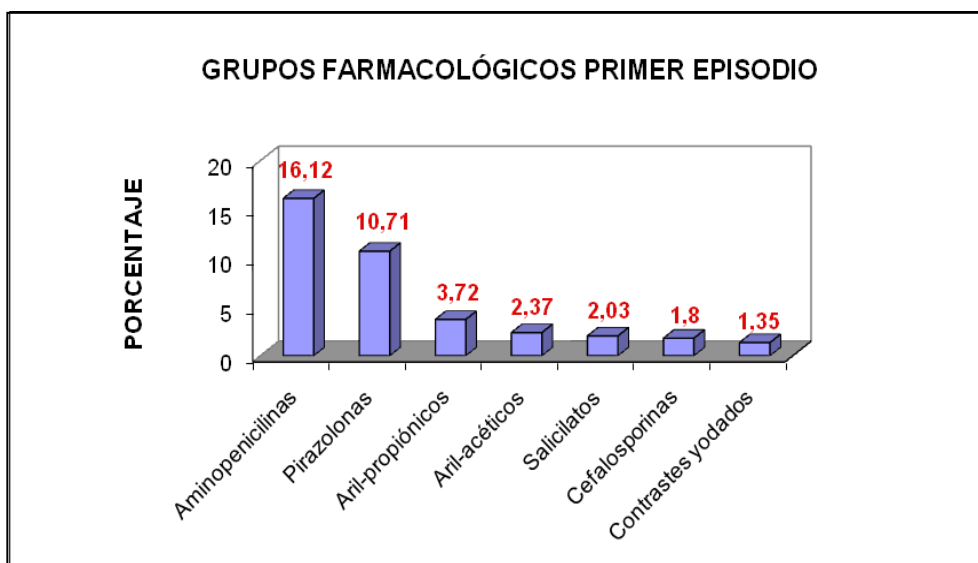


Figura 9. Grupos farmacológicos implicados en el primer episodio de anafilaxia.

Los alimentos que con más frecuencia produjeron el primer episodio de anafilaxia, también con respecto a todas las causas, fueron el huevo (2,25%) y el melocotón (2,25%) (Figura 10). Los alimentos que aparecen en la figura 10 fueron aquellos que afectaron a más de 5 pacientes cada uno.

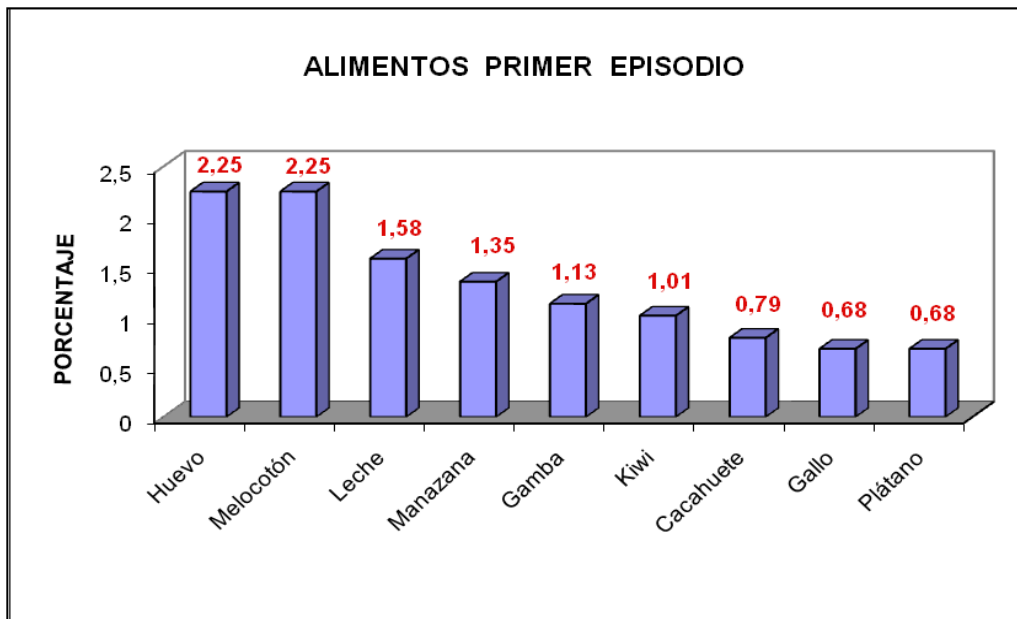


Figura 10. Alimentos implicados en el primer episodio de anafilaxia.

Por grupos de alimentos los que con más frecuencia produjeron el primer episodio de anafilaxia, con respecto a todas las causas totales, fueron las frutas del grupo rosáceas (4,28%) y los crustáceos (3,72%) (Figura 11).

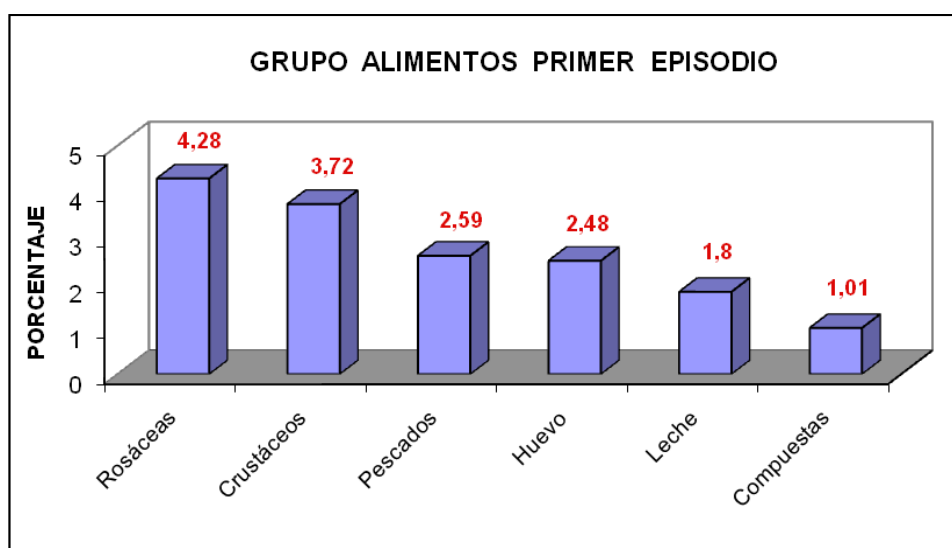


Figura 11. Grupos de alimentos implicados en el primer episodio de anafilaxia.

TRATAMIENTOS

Entre los pacientes que contestaron al cuestionario y que tuvieron recidivas de anafilaxia, tras pasar por la consulta de alergia, a la mayoría de los mismos se les proporcionó consejos de evitación (94,53%) (Figura 12).

El tratamiento que con más frecuencia se prescribió fue la adrenalina auto-inyectable (14,09 %) y en menor proporción otros tratamientos como puede verse en el Figura 12.

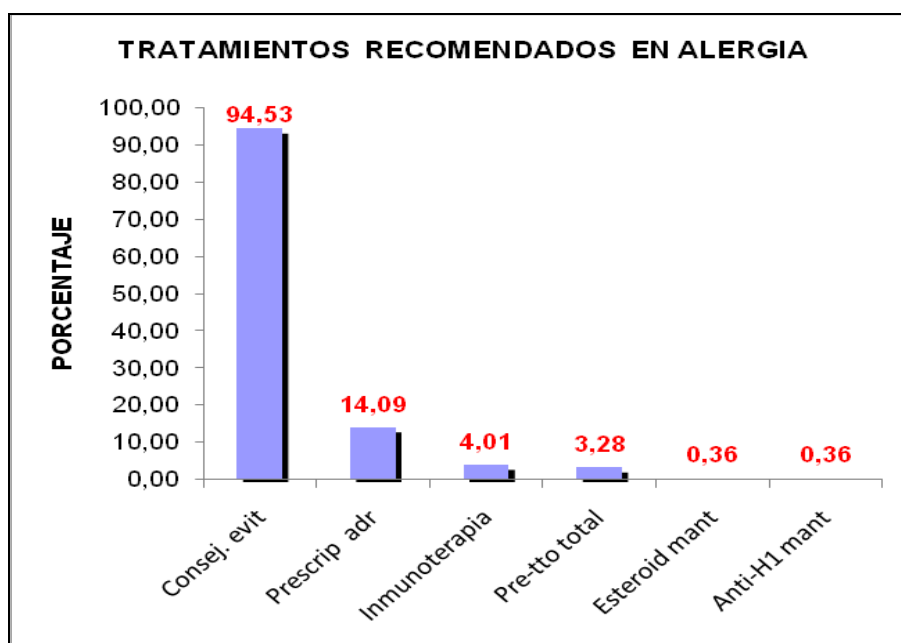


Figura 12. Tratamientos pautados en la Consulta de Alergia.

Entre los pacientes que contestaron al cuestionario y que tuvieron recidivas de anafilaxia, los pacientes con anafilaxia por himenópteros y por ejercicio fueron a los que más se les prescribió adrenalina auto-inyectable, seguidos por los pacientes con anafilaxia por látex y alimentos. Los pacientes con anafilaxia por anisakis y medicamentos fueron los que tuvieron menores prescripciones de los dispositivos auto-inyectables de adrenalina (Tabla 22).

Prescripción de Adrenalina			
Subtipos	N	%	Total
Alimentos	45	21,53	100
Fármacos	7	1,81	100
Ejercicio	6	60	100
Echinococcus	1	100	100
Anisakis	7	7,29	100
Látex	2	25	100
Himenópteros	18	72	100
Idiopática	20	34,48	100
Otras causas	3	60	100
Afx dos causas atópicas	5	33,33	100
Afx dos causas no atópicas	2	22,22	100
Total	116	14,09	823

Pearson χ^2 . Pr=<0,001

Tabla 22. Prescripción de adrenalina según subtipo de anafilaxia.

Las mujeres recibieron menos prescripciones de adrenalina que los hombres (Tabla 23).

Sexo	Prescripción de adrenalina		
	N	%	Total
Mujer	51	10,62	480
Varón	64	18,88	339
Total	115	14,04	819

Pearson χ^2 . Pr=0,001

Tabla 23. Prescripción de adrenalina según sexo.

5.3 ASISTENCIA ALERGOLÓGICA DE LOS PACIENTES DE LA COHORTE QUE CONTESTARON AL CUESTIONARIO

5.3.1 Tiempos entre primer episodio y tiempos de consulta

La mediana entre el primer episodio y la Consulta de Alergia fue de 12,42 meses, mientras que la mediana de seguimiento en la Consulta de Alergia del HUCA fue 9 meses con un rango intercuartil de 3-27 meses (Tablas 24 y 25).

Tiempo entre el primer episodio y la Consulta de Alergia					
Percentiles	10%	25%	50%	75%	90%
Meses	0,50	5,17	12,42	137,75	522,58
Valores	Mínimo		Máximo		
Rango	0		1705		
No registrados	65				

Tabla 24. Tiempo entre el primer episodio y la Consulta de Alergia.

Tiempo entre el primer episodio y último dato de la Consulta de Alergia					
Percentiles	10%	25%	50%	75%	90%
Meses	1	3	9	27	58
Valores	Mínimo		Máximo		
Rango	0		101,32		
No registrados	65				

Tabla 25. Tiempo de seguimiento en la Consulta de Alergia.

5.3.2 Concordancia diagnóstica entre diagnósticos de Urgencias y Consulta de Alergia

En relación a la concordancia de diagnósticos, en general y para todos los subtipos de anafilaxia, hubo un alto acuerdo entre el diagnóstico de presunción (sin estudio alergológico) realizado a través de los datos obtenidos de los episodios vistos en Urgencias y el diagnóstico realizado en la Consulta de Alergia tras el estudio alergológico, nunca bajando el acuerdo del 95% (Tabla 26).

	Acuerdo	Kappa	IC 95% lím inf	IC 95% lím sup	Prob>Z
Etiología					
Alimentos	95,26%	0,88	0,81	0,95	<0,0001
Fármacos	95,99%	0,92	0,85	0,99	<0,0001
Ejercicio	98,78%	0,69	0,65	0,74	<0,0001
Echinococcus	100,00%	1,00	0,93	1,07	<0,0001
Anisakis	97,69%	0,90	0,83	0,97	<0,0001
Látex	98,54%	0,56	0,50	0,63	<0,0001
Himenópteros	98,54%	0,79	0,74	0,85	<0,0001
Idiopática	95,13%	0,71	0,64	0,77	<0,0001
Otras causas	99,15%	0,36	0,33	0,40	<0,0001

Tabla 26. Concordancia entre el diagnóstico realizado según datos de Urgencias y según estudio alergológico.

5.4 CARACTERÍSTICAS DE LAS RECIDIVAS

El porcentaje total de recidivas, independientemente de la causa que produjese la recidiva de anafilaxia, fue del 34,84% sin objetivarse grandes diferencias de género (Tabla 27). En este apartado (5.4) salvo que se indique lo contrario las recidivas serán todas independientemente de la causa de la recidiva de anafilaxia.

	%	N	IC 95% lím inf	IC 95% lím sup
Recidivas totales	34,84	309	31,69	37,98
Varones	32,98	124	28,2	37,75
Mujeres	36,09	183	31,9	40,29

Tabla 27. Porcentaje total de recidivas y según sexo.

5.4.1 Tiempo de latencia y duración de los episodios

La mayoría de las recidivas se produjeron en la primera hora tras el contacto con la causa de la anafilaxia (77,52%) (Figura 12) y en la mayoría de los casos el episodio duró menos de 6 horas (56,09%) (Figura 13) como puede observarse en los siguientes gráficos.

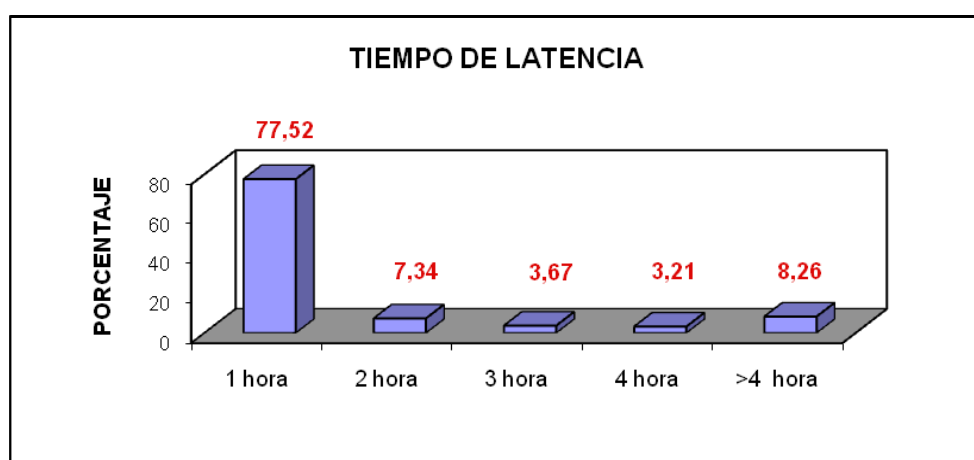


Figura 12. Tiempo transcurrido desde la exposición a la causa de la anafilaxia.

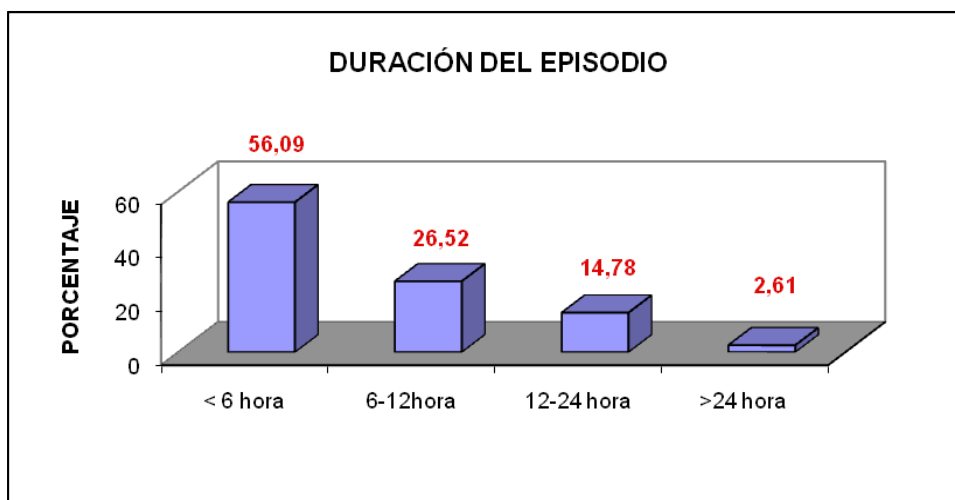


Figura 13. Duración de los episodios de anafilaxia.

5.4.2 Número de recidivas

La mayoría de los pacientes que presentaron recidivas tuvieron más de una recidiva (19,33 %) con un descenso gradual de los porcentajes según aumentaba el número de recidivas (Figura 14).

Agrupando los valores por cuartiles podemos ver que un 15,45% de los pacientes presentaron una sola recidiva (2° cuartil) mientras que un porcentaje más elevado (19,39%) presentó más de una recidiva (3° y 4° cuartil) (Tabla 28).

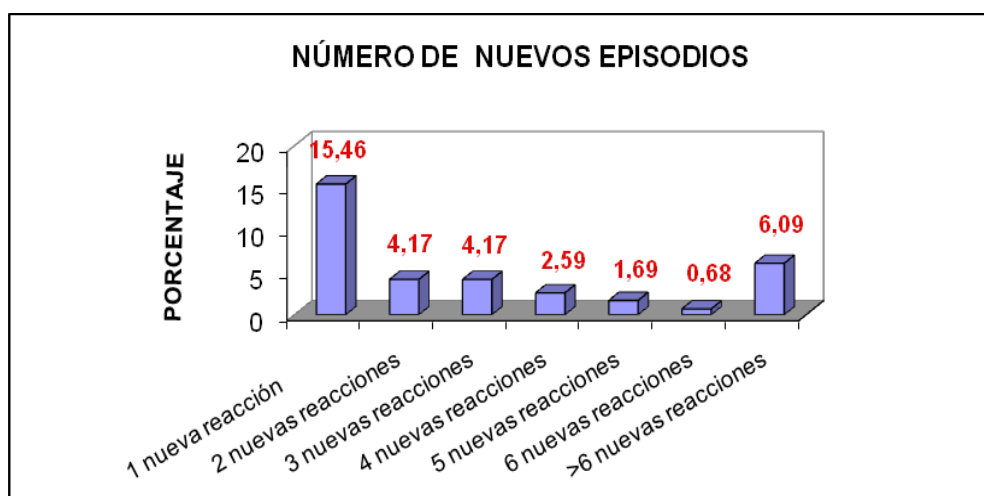


Figura 14. Número de recidivas de anafilaxia presentadas por los pacientes.

Cuartiles del n° de episodios de recidiva	Frecuencia	%	% acumulado
0 recidivas (primer cuartil)	578	65,16	65,16
1 recidiva (segundo cuartil)	137	15,45	80,61
2-3 recidivas (tercer cuartil)	74	8,34	88,95
4 ó más recidivas (cuarto cuartil)	98	11,05	100

Tabla 28. Cuartiles del número de episodios de recidiva de anafilaxia.

Cuando analizamos el número de años en los que ocurre por lo menos un episodio de recidiva (recidiva simple anual) pudimos ver que el número de pacientes con recidivas simples mayor de 4 años es menor del 3% en todos los pacientes de la cohorte (Figura 15 y Tabla 29).

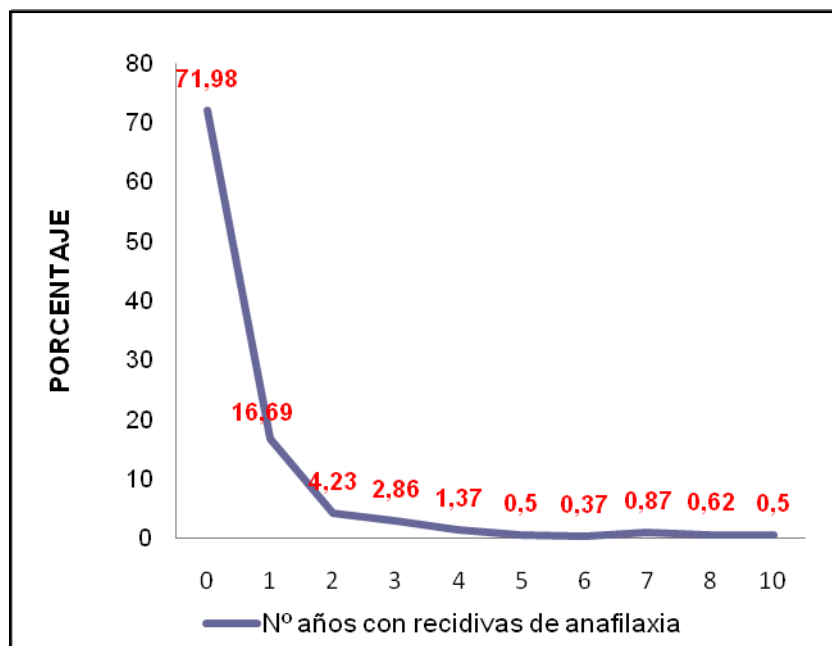


Figura 15. Número de años en los que ocurre por lo menos un episodio de recidiva.

Número de años con al menos una recidiva	Frecuencia	%	% acumulado
0	578	71,98	71,98
1	134	16,69	88,67
2	34	4,23	92,9
3	23	2,86	95,77
4	11	1,37	97,14
5	4	0,5	97,63
6	3	0,37	98,01
7	7	0,87	98,88
8	5	0,62	99,5
10	4	0,5	100

Tabla 29. Número de años en los que ocurre por lo menos un episodio de recidiva.

Los diferentes subtipos de anafilaxia tuvieron diferentes distribuciones en los cuartiles de recidivas, teniendo mayor porcentaje de 0 episodios los pacientes con anafilaxia por medicamentos y por anisakis (74,44% y 68,97%), mientras que los grupos con más recidivas de anafilaxia fueron las anafilaxias por alimentos y las idiopáticas (42,86% y 41,94% respectivamente) (Tabla 30).

Cuartiles del n° episodios de recidiva	Subtipos de Anafilaxia									
	Alimentos		Fármacos		Anisakis		Idiopática		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
0 recidivas	32	57,14	67	74,44	20	68,97	18	58,06	137	66,5
1 recidiva	6	10,71	16	17,78	6	20,69	6	19,35	34	16,5
2-3 recidivas	9	16,07	5	5,56	3	10,34	1	3,23	18	8,74
4 ó más recidivas	9	16,07	2	2,22	0	0	6	19,35	17	8,25
Total	56	100	90	100	29	100	31	100	206	100

Pearson chi². Pr= 0,004

Tabla 30. Distribución por cuartiles del número de recidivas según subtipos de anafilaxia.

5.4.3 Síntomas de las recidivas

En el análisis de la frecuencia de aparición de síntomas de diversos órganos en las recidivas se observó que los pacientes informaron que siempre aparecieron síntomas cutáneos en un 61% del total de los pacientes, siempre síntomas respiratorios en un 28,4%,

siempre síntomas circulatorios en un 9,44% y siempre otros síntomas en un 29,66%, (Figura 16).

En muchas ocasiones aparecen otros síntomas en un 16,95% de los pacientes, síntomas cutáneos en muchas ocasiones en un 15,83%, en muchas ocasiones síntomas respiratorios en un 13,58% y en muchas ocasiones síntomas circulatorios en un 5,58% (Figura 16).

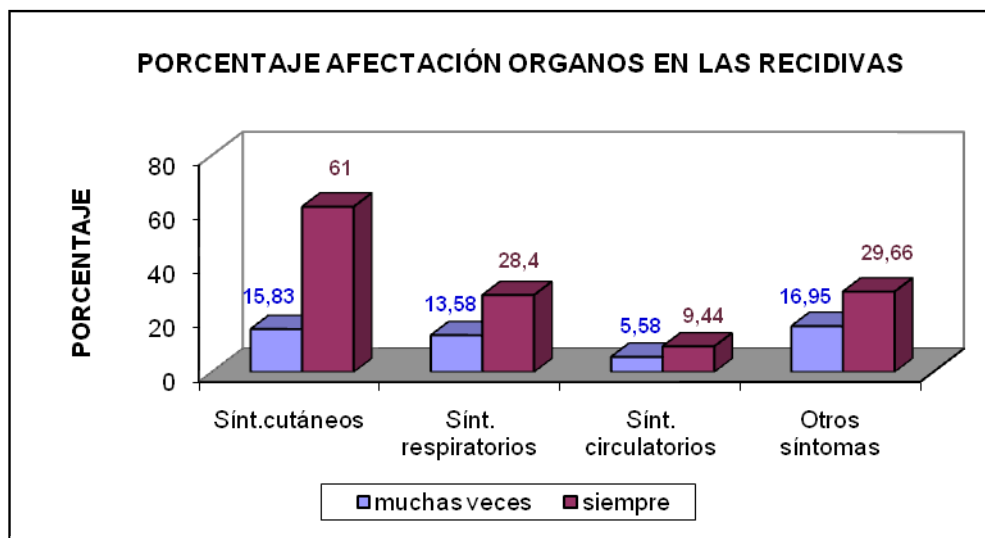


Figura 16. Porcentaje de presentación de síntomas de diversos órganos en las recidivas.

5.4.4 Conocimiento de la etiología de la recidiva

Del 34,84% de pacientes que afirmó haber presentado alguna recidiva, un 29,54% conocía la causa de la misma y un 5,3% no (Figura 17).

Las causas que con más frecuencia produjeron las recidivas de la anafilaxia fueron los alimentos (47,9%), los fármacos (33,33%) y la anafilaxia idiopática (15,21%) (Figura 18).

En el total de recidivas hubo un solo desencadenante comunicado por los pacientes en el 48,08% de los casos. En un 28,85% y 15,38% los pacientes comunicaron la

implicación de 2 y 3 alérgenos respectivamente. A partir de 4 alérgenos en el total de las recidivas el número de pacientes fue bastante menor (Figura 19).

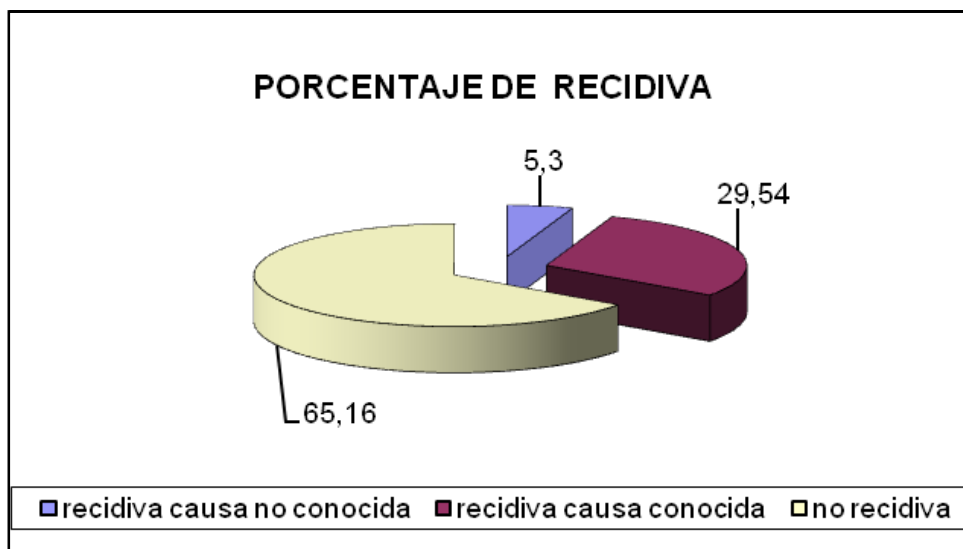


Figura 17. Conocimiento de los pacientes de la causa de su anafilaxia.

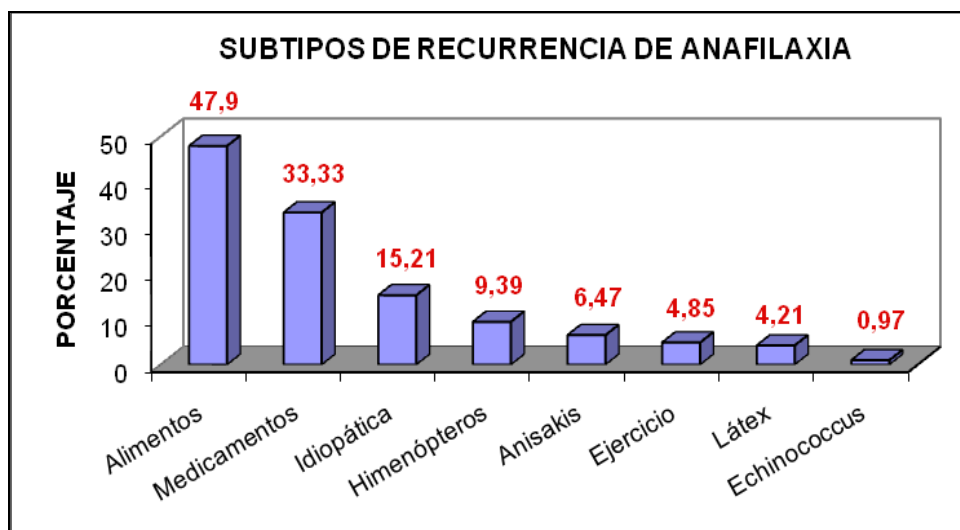


Figura 18. Porcentaje de recidiva de los diferentes subtipos de anafilaxia.

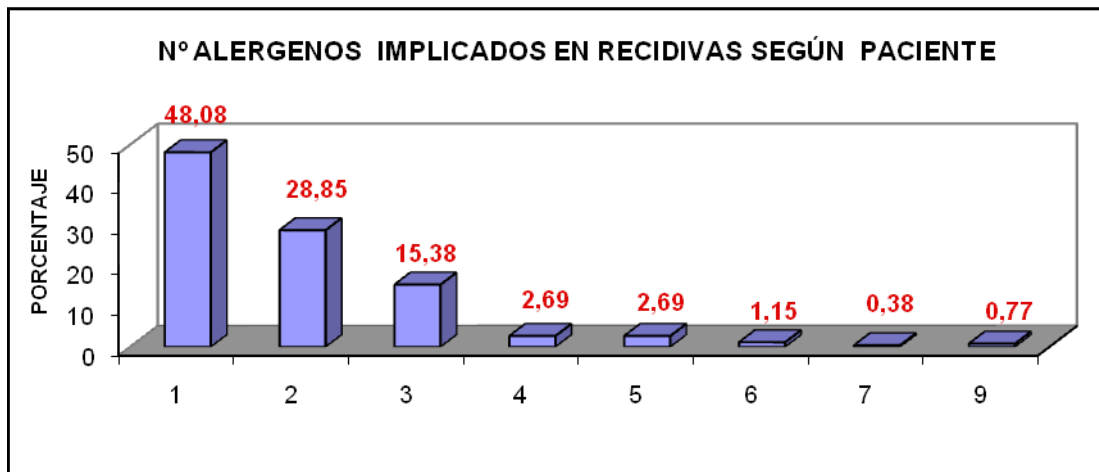


Figura 19. Número de alérgenos implicados en las recidivas según el paciente.

Para las 2 grandes causas de recidivas de anafilaxia por alimentos y medicamentos, en la mayoría de los pacientes hubo un único alimento (24,23%) o un único fármaco (36,15%) implicados en todas las recidivas. La frecuencia de implicación de 2 o más fármacos o alimentos fue decreciendo de forma progresiva según aumentaba el número de medicamentos o alimentos implicados (Figura 20).

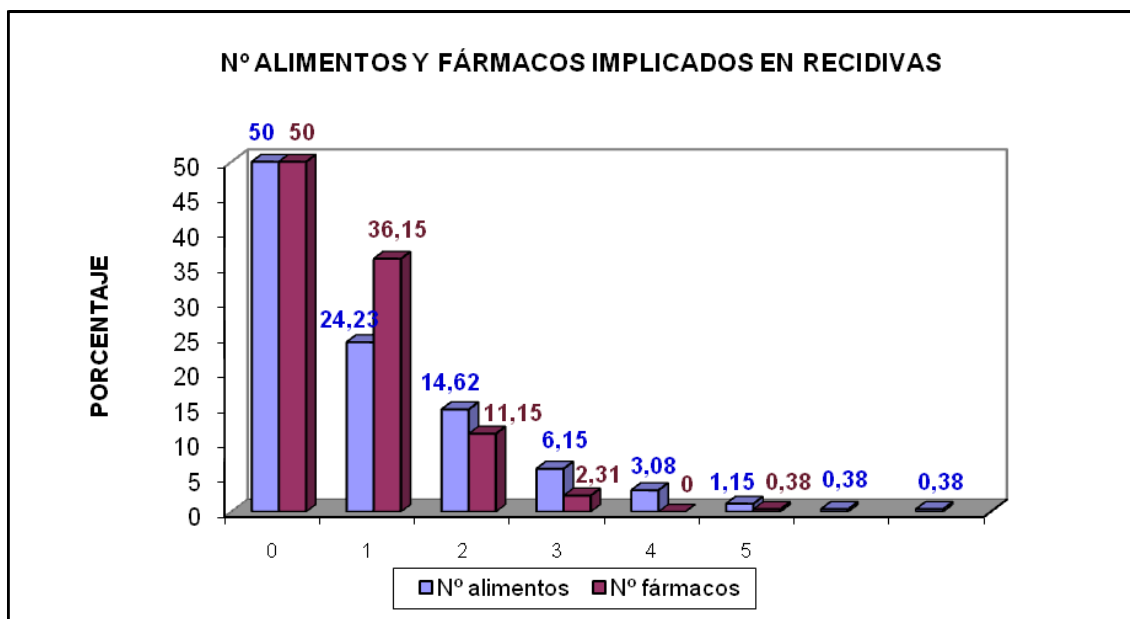


Figura 20. Número de alimentos y fármacos implicados en las recidivas.

5.4.5 Tratamientos

De los pacientes con recidivas de anafilaxia y que contestaron al cuestionario un 48,69% de los pacientes no conocían que tenía que adquirir adrenalina, y un 16,85% no compraron el dispositivo, aunque conocían que les fue prescrito (Figura 21).

De los pacientes que tuvieron recidiva un 30,74% comunicaron haberse auto-administrado la adrenalina y un 31,8% no habersela autoadministrado. Un 37,46% refirieron que tras su primer episodio de anafilaxia no se había prescrito adrenalina auto-inyectable (Figura 22).

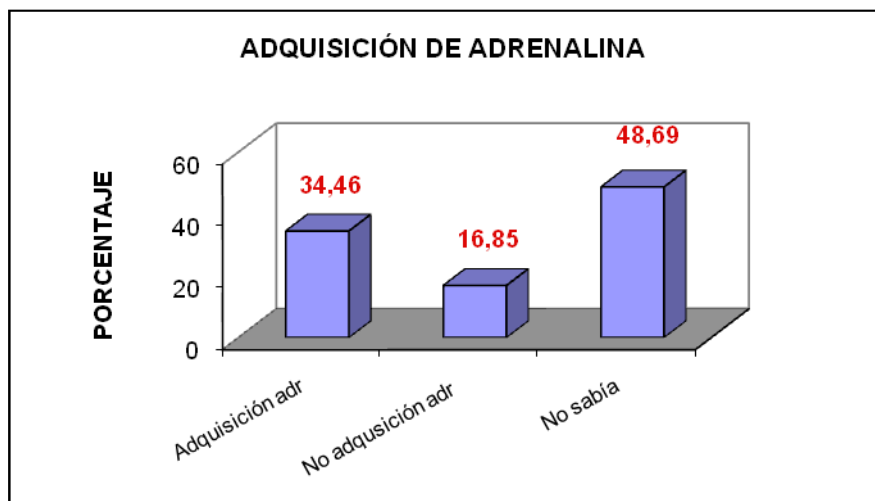


Figura 21. Adquisición de adrenalina por los pacientes.

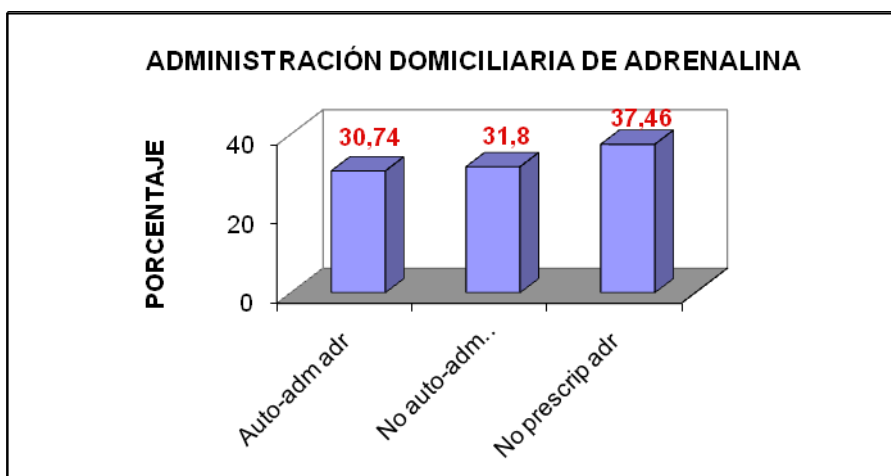


Figura 22. Auto-administración de adrenalina por los pacientes.

No existieron diferencias en la adquisición de adrenalina auto-inyectable entre hombres y mujeres (Tabla 31).

Adquisición de adrenalina auto-inyectable			
Sexo	N	%	Total
Mujer	47	69,12	68
Varón	43	64,18	67
Total	90	66,67	135

Pearson χ^2 . Pr = 0,54

Tabla 31. Adquisición de adrenalina según sexo

Un 19,4% de los pacientes no sabían que tenían que comprar medicación oral. De los pacientes que si sabían que tenían que comprar medicación oral un 82.87% si la compraron (Figura 23). Frente al caso de la adrenalina se objetivó un alto porcentaje de pacientes (54,26%) que tomaron la medicación oral prescrita cuando tuvieron una recidiva de anafilaxia (Figura 24).

Sólo un 19,5% de los pacientes no acudieron a urgencias, mientras que en 1 ocasión acudió el 25,18% y más de 2 veces el 55,3% (Figura 25).

Observamos que los esteroides (71,14%) fueron los fármacos más usados en Urgencias, según lo referido por los pacientes, siendo los anti-histamínicos H₁ (45,27%) la segunda familia más usada y la adrenalina por debajo de los dos previos (25,5%).

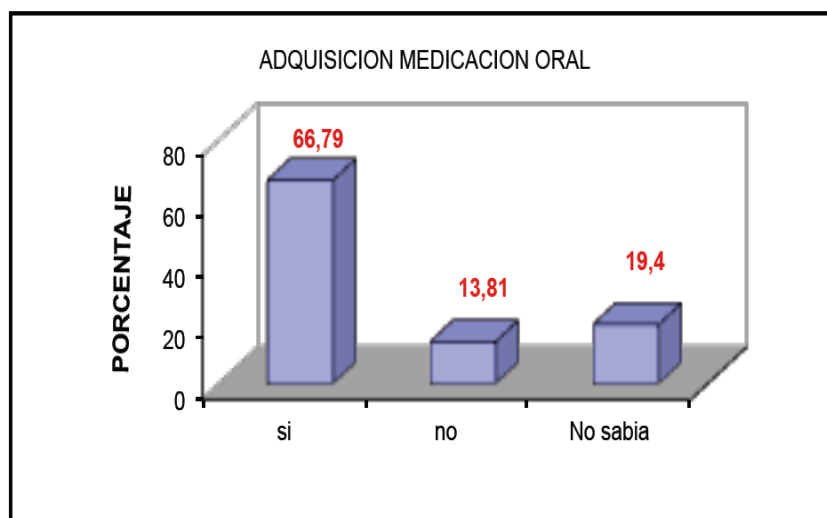


Figura 23. Adquisición de medicación oral por los pacientes.

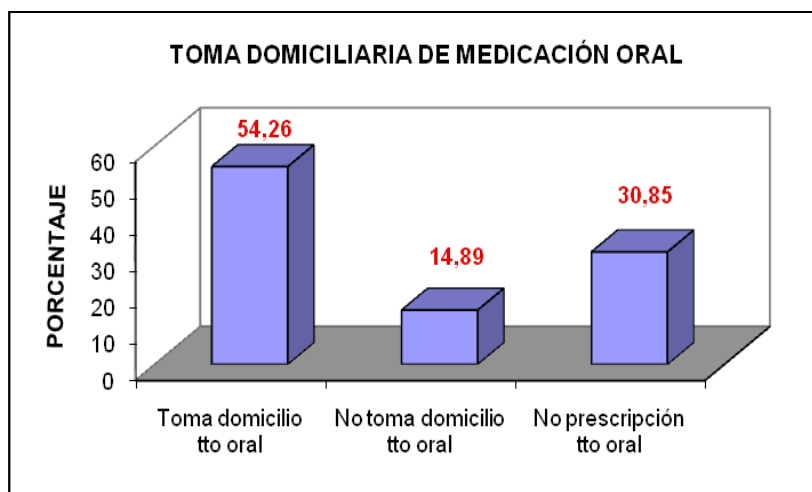


Figura 24. Toma de medicación oral por los pacientes

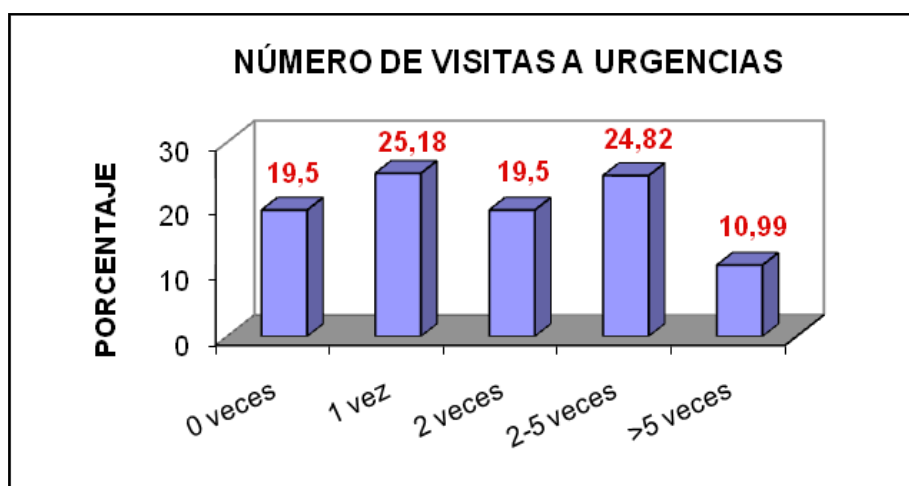


Figura 25. Número de visitas a urgencias.

De forma mayoritaria (85,93%) los pacientes afirmaron evitar las causas desencadenantes de sus episodios de anafilaxia (Figura 26), aunque paradójicamente, un 61,69% de los pacientes refirió no conocer la causa desencadenante de sus episodios de anafilaxia (Figura 27).

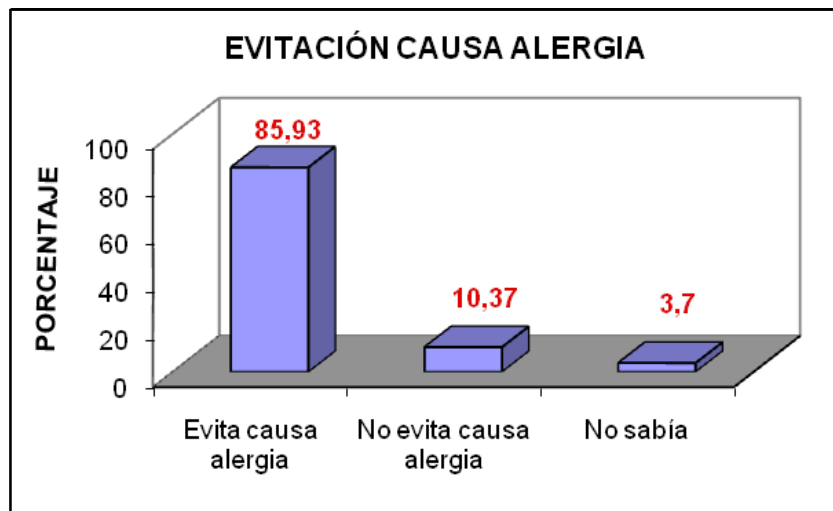


Figura 26. Evitación del agente desencadenante de la anafilaxia.

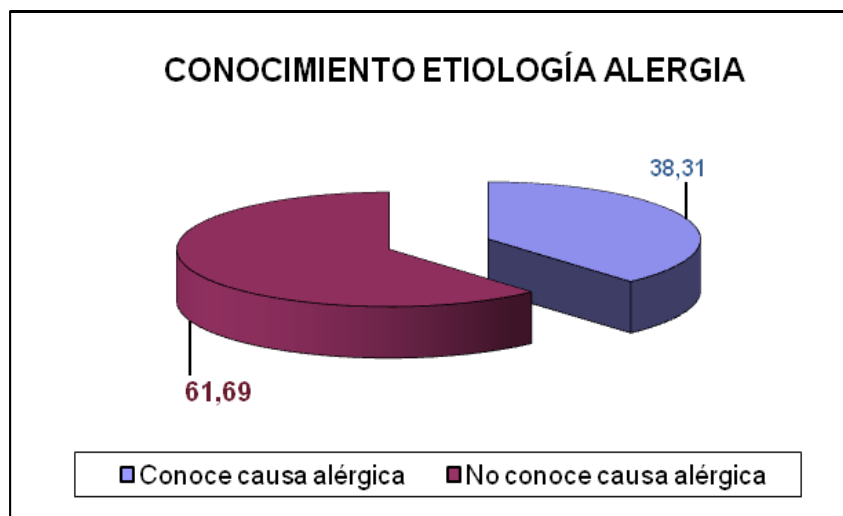


Figura 27. Conocimiento de la causa desencadenante de la anafilaxia.

Los pacientes que tuvieron siempre o casi siempre síntomas cardio-circulatorios o síntomas respiratorios se auto-administraron más la adrenalina que los pacientes que tuvieron los mismos síntomas nunca o sólo algunas veces, aunque tal comparación no alcanzó la significación estadística en el caso de los síntomas respiratorios (Tabla 32).

¿Aparecen siempre síntomas respiratorios?	Administración de adrenalina			¿Aparecen siempre síntomas cardio-circulatorios?	Administración de adrenalina		
	N	%	total		N	%	total
Nunca	13	41,94	31	Nunca	32	41,03	78
Algunas veces	21	42	50	Algunas veces	24	58,54	41
Muchas veces	12	57,14	21	Muchas veces	7	87,5	8
Siempre	27	57,45	47	Siempre	7	41,18	17
Total	73	48,99	149	Total	70	74	144

Pearson χ^2 . Pr = 0,32

Pearson χ^2 . Pr = 0,035

Tabla 32. Administración de adrenalina según síntomas.

La gravedad del primer episodio no influyó en aumentar los porcentajes de auto-administración de adrenalina (Tabla 33). Tampoco influyó en dicho porcentaje el año en que los pacientes fueron vistos por primera vez en la Unidad de Alergia (Tabla 34).

Severidad primer episodio	Administración de adrenalina		
	N	%	Total
Leve	5	45,45	11
Moderada	64	50,39	127
Severa	18	48,65	37
Total	87	49,71	175

Pearson χ^2 . Pr = 0,94

Tabla 33. Administración de adrenalina según severidad del primer episodio.

Año de primera visita en Alergia	Administración de adrenalina		
	N	%	total
1998	8	57,14	14
1999	14	70	20
2000	8	44,44	18
2001	13	54,17	24
2002	10	50	20
2003	13	59,09	22
2004	8	38,1	21
2005	6	26,09	23
2006	0	0	1
Total	80	49,08	163

Pearson χ^2 . Pr=0,15

Tabla 34. Administración de adrenalina según año de la primera visita en alergia.

5.4.6 Asistencia temporal alergológica

La mediana en meses entre el primer episodio y la primera recidiva fue de 2 meses y entre la primera y segunda recidiva fue también de 2 meses. Por otra parte el rango intercuartil entre la primera y última recidiva fue de 0-2 meses. Finalmente la mediana entre el primer episodio y la ejecución del cuestionario fue de 8 meses (Tabla 35).

Tiempo en meses	10%	25%	50%	75%	90%
Tiempo 1º episodio y 1ª recidiva	0	0	2	5	13
Tempo 1ª y 2ª recidiva	1	1	2	4	9
Tiempo 1ª y última recidiva	0	0	0	2	10
Tiempo 1º episodio y año de ejecución cuestionario	4	5	8	12	24

Tabla 35. Tiempo en meses entre el primer episodio y las sucesivas recidivas y el año de ejecución del cuestionario.

5.5 INCIDENCIA DE LAS RECIDIVAS

5.5.1 Incidencias acumuladas de las recidivas

Se calcularon las incidencias acumuladas de las recidivas para un tiempo de seguimiento de 4-5 años con el objetivo de tener un tiempo de seguimiento uniforme para todos los pacientes y con el que al mismo tiempo se obtuviese un número de casos y un tiempo de evolución significativo para realizar el análisis. Esta condición la cumplía los pacientes con seguimiento de 4-5 años. Además el 100% de estos pacientes (222 pacientes) correspondían a pacientes con un primer episodio entre 2004 y 2005, por lo que estos pacientes corresponden en su mayoría a pacientes con datos fiables (Tabla 36).

Año	Nº de casos con datos fiables
2004	115
2005	107
Total	222

Tabla 36. Número de casos fiables según año del primer episodio.

La incidencia acumulada por el mismo subtipo de anafilaxia fue del 26,17%, por reactividad cruzada de alergenios 24,40% y por el mismo alergenio 17,71%. Las incidencias acumuladas según la población europea estándar fueron algo más bajas en los 3 casos estudiados (Tabla 37).

Criterio	Incidencia acumulada recidivas en %	IC 95% límite inf	IC 95% límite sup	Incidencia acumulada estandarizada en %, según población europea	IC 95% límite inferior	IC 95% límite superior
Por mismo subtipo	26,17%	20,23%	32,10%	25,06	19,31	30,80
Por reactividad cruzada	24,40%	18,53%	30,27%	22,64	17,12	28,16
Por mismo alergenio	17,71%	12,26%	23,16%	14,74	10,09	19,39

Tabla 37. Incidencia acumulada de recidivas según mismo subtipo, reactividad cruzada y mismo alergenio.

INCIDENCIA ACUMULADA TOTAL DE RECIDIVA SEGÚN SEXO

Las mujeres presentaron un ligero aumento de la incidencia acumulada de recidiva aunque los intervalos de confianza se solaparon (Tabla 38).

<i>Incidenias acumuladas de recidiva según sexo</i>				
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>IC 95% límite inferior</i>	<i>IC 95% límite superior</i>
Total	79	35,59%	29,24%	41,93%
Varones	35	33,02%	23,92%	42,12%
Mujeres	44	37,93%	28,97%	46,89%

Tabla 38. Incidencia acumulada de recidiva según sexo.

INCIDENCIA ACUMULADA DE RECIDIVA POR SUBTIPO DE ANAFILAXIA

Los subtipos de anafilaxia que presentaron mayor incidencia acumulada de recidiva fueron la anafilaxia por ejercicio (50%), por himenópteros (50%) y por alimentos (31,58%), si bien presentaron intervalos de confianza muy amplios debido a la existencia de pocos casos en cada grupo (Tabla 39).

<i>Incidencia acumulada de recidiva por subtipo de anafilaxia</i>				
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>IC 95% límite inferior</i>	<i>IC 95% límite superior</i>
Total recidivas	56	26,17%	20,23%	32,10%
<i>Sexo</i>				
Varones	24	23,76%	15,32%	32,21%
Mujeres	32	28,32%	19,88%	36,75%
<i>Subtipo anafilaxia</i>				
látex	0			
Alimentos	18	31,58%	19,14%	44,02%
Fármacos	20	21,98%	13,31%	30,65%
Anisakis	8	26,67%	9,87%	43,46%
Ejercicio	2	50,00%	-41,87%	141,87%
Idiopática	8	27,59%	10,28%	44,89%
Himenópteros	1	50,00%	-585,31%	685,31%

Tabla 39. Incidencia acumulada de recidiva por subtipo de anafilaxia.

INCIDENCIA ACUMULADA DE RECIDIVA POR EL MISMO ALERGENO

Las incidencias acumuladas de recidiva producidas por el mismo alérgeno fueron mayores en el caso de los himenópteros (50%), el ejercicio (33,33%) y la anafilaxia idiopática (27,59%), presentando igualmente intervalos de confianza muy amplios debido al poco número de casos existentes (Tabla 40).

INCIDENCIA ACUMULADA DE RECIDIVA POR REACTIVIDAD CRUZADA

La incidencia acumulada de recidiva por reactividad cruzada fue mayor en la anafilaxia por himenópteros (50%) aunque no es significativo al existir sólo un caso. En el resto de subtipos de anafilaxia la incidencia acumulada fue muy similar solapándose sus intervalos de confianza (Tabla 41).

<i>Incidencia acumulada de recidiva por el mismo alergen</i>				
	N	%	<i>IC 95% límite inferior</i>	<i>IC 95% límite superior</i>
Total recidivas	34	17,71%	12,26%	23,16%
<i>Sexo</i>				
Varones	13	14,44%	7,04%	21,85%
Mujeres	21	20,59%	12,61%	28,57%
<i>Subtipo anafilaxia</i>				
Látex	0			
Alimentos	10	20,41%	8,71%	32,10%
Fármacos	6	7,79%	1,67%	13,92%
Anisakis	7	24,14%	7,57%	40,70%
Ejercicio	1	33,33%	-110,09%	176,76%
Idiopática	8	27,59%	10,28%	44,89%
Himenópteros	1	50,00%	-585,31%	685,31%

Tabla 40. Incidencia acumulada de recidiva por el mismo alergen.

<i>Incidencia acumulada de recidiva por reactividad cruzada</i>				
	N	%	<i>IC 95% límite inferior</i>	<i>IC 95% límite superior</i>
Total recidivas	51	24,40%	18,53%	30,27%
<i>Sexo</i>				
Varones	24	23,76%	15,32%	32,21%
Mujeres	27	25,00%	16,70%	33,30%
<i>Subtipo de anafilaxia</i>				
Látex	0			
Alimentos	15	27,78%	15,44%	40,12%
Fármacos	18	20,22%	11,72%	28,73%
Anisakis	8	26,67%	9,87%	43,46%
Ejercicio	1	33,33%	-110,09%	176,76%
Idiopática	8	27,59%	10,28%	44,89%
Himenópteros	1	50,00%	10,28%	685,31%

Tabla 41. Incidencia acumulada de recidiva por reactividad cruzada.

INCIDENCIA ACUMULADA DE RECIDIVA POR FÁRMACOS

No se presentan datos individuales de fármacos, salvo los casos muy relevantes, por presentar pocas recidivas y por tanto no ser significativos para obtener conclusiones.

La mayor incidencia acumulada por fármaco individual fue para los salicilatos (50%) si bien presentan un intervalo de confianza muy amplio debido también al escaso

número de casos. Presentaron menor incidencia acumulada de recidiva el metamizol (15,79%), el ibuprofeno (12,50%) y la amoxicilina (4,35%) presentando también solapamientos de sus intervalos de confianza.

INCIDENCIA ACUMULADA DE RECIDIVA POR REACTIVIDAD CRUZADA DE FÁRMACOS

Los grupos farmacológicos que tuvieron mayor incidencia acumulada de recidiva de sus anafilaxias fueron los salicilatos (75%), las pirazolonas (32%), los AINE del grupo aril-propiónico (18,18%) y las aminopenicilinas (14,81%), presentando intervalos de confianza muy amplios debido al pequeño número de casos (Tabla 42).

<i>Incidencia acumulada de recidiva por reactividad cruzada de fármacos</i>				
Grupos Farmacológicos	N	%	IC 95% límite inferior	IC 95% límite superior
Aminopenicilinas	4	14,81%	0,49%	29,14%
Cefalosporinas	0	0,00%		
Salicilatos	3	75,00%	-4,56%	154561200,00%
Aril-acéticos	0	0,00%		
Aril-propiónicos	2	18,18%	-8,99%	45,36%
Pirazolonas	8	32,00%	12,35%	51,65%
Contrastes yodados	0	0,00%		

Tabla 42. Incidencia acumulada de recidiva por reactividad cruzada de fármacos.

INCIDENCIA ACUMULADA DE RECIDIVA POR ALIMENTOS

Tampoco se presentan datos individuales de alimentos por presentar pocas recidivas y por tanto no ser significativos para obtener conclusiones.

INCIDENCIA ACUMULADA POR REACTIVIDAD CRUZADA DE ALIMENTOS

La mayor incidencia acumulada por grupos de alimentos se observó para legumbres (100%), huevo (57,14%) y para alimentos de la familia de las compuestas (50%), presentando intervalos de confianza muy amplios debido al pequeño número de casos (Tabla 43).

<i>Incidencia acumulada de recidiva por reactividad cruzada de alimentos</i>				
Grupos de alimentos	N	%	IC 95% límite inferior	IC 95% límite superior
Actiniadaceas	0	0,00%		
Rosáceas	1	25,00%	-54,56%	104,56%
Compuestas	1	50,00%	-585,31%	68,53%
Legumbres	2	100,00%		
Huevo gallina	4	57,14%	7,71%	106,58%
Leche vaca	2	20,00%	-10,16%	50,16%
Pescado	2	22,22%	-11,67%	56,12%
Crustáceos	1	25,00%	-54,56%	104,56%

Tabla 43. Incidencia acumulada de recidiva por reactividad cruzada de alimentos.

5.5.2 Tasas de incidencia de primera recurrencia de anafilaxia

TASAS DE INCIDENCIA TOTAL DE RECURRENCIA POR SUBTIPO DE ANAFILAXIA DE LA PRIMERA RECIDIVA

La tasa de incidencia total de recurrencia de la primera recidiva fue de 3,20 recurrencias por 100 pacientes-año (IC 95% 2,83-3,63). La tasa total de recurrencia estandarizada para la primera recidiva según la población europea estándar fue similar: 3,05 recurrencias por 100 pacientes-año (IC 95% 2,61-3,50).

Varones y mujeres presentaron tasas de incidencia similares. La mayor tasa de incidencia fue entre los 60-70 años (4,82 por 100 pacientes-año) y entre los 20-30 años (3,94) si bien hubo solapamiento de los intervalos (Tabla 44 y Figura 28).

	Personas-año	Nº eventos	Tasa incidencia 100 pacientes -año	Tasa incidencia 100 pacientes -año Límite inferior	Tasa incidencia 100 pacientes -año Límite superior
Sexo					
Varones	3047,5	93	3,05	2,47	3,78
Mujeres	4367,5	145	3,32	2,80	3,93
Edad					
0-	915,00	31,00	3,39	2,29	3,87
10-	913,00	25,00	2,74	1,77	4,05
20-	1270,50	50,00	3,94	2,92	5,19
30-	1453,50	43,00	2,96	2,16	3,96
40-	1385,00	32,00	2,31	1,56	3,30
50-	975,00	26,00	2,67	1,74	3,92
60-	332,00	16,00	4,82	2,76	7,81
70-	51,00	1,00	1,96	0,05	10,92
80-	18,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabla 44. Tasa de incidencia total de recurrencia de la primera recidiva según sexo y edad.

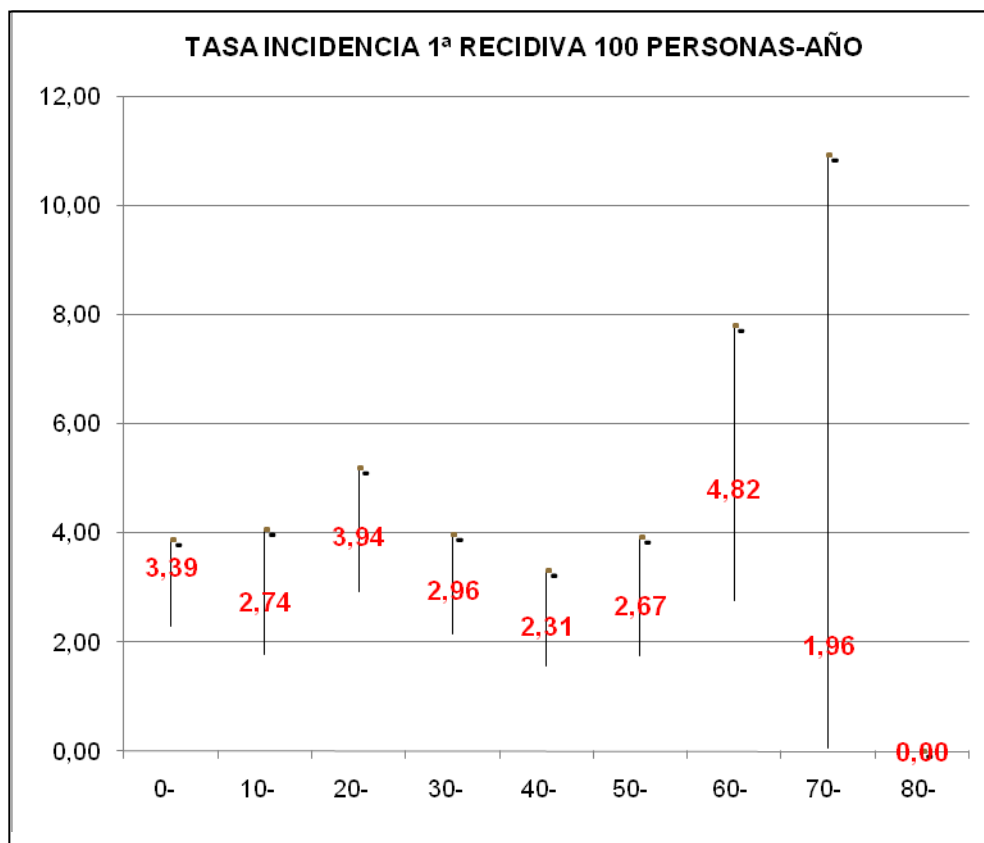


Figura 28. Tasa de incidencia total de recurrencia de la primera recidiva según sexo y edad.

TASAS DE INCIDENCIA DE RECURRENCIA DE LA PRIMERA RECIDIVA POR SUBTIPOS DE ANAFILAXIA

Las tasas de incidencia por subtipo de anafilaxia de la primera recidiva fueron más frecuentes para la anafilaxia por látex (8,57 por 100 pacientes-año), anafilaxia por dos causas no atópicas (7,21), anafilaxia por otras causas (5,56) y anafilaxia por alimentos (5,55), aunque con solapamientos de sus intervalos de confianza (Tabla 45).

Las tasas de incidencia por subtipo de anafilaxia de la primera recidiva fueron menos frecuentes para la anafilaxia por fármacos (2,01) y la anafilaxia por ejercicio (1,64), observando que el intervalo de confianza de la anafilaxia por fármacos no se solapaba con el de los alimentos (Tabla 45).

Subtipo anafilaxia	Personas-año	Nº eventos	Tasa incidencia 100 Pacientes-año	Tasa incidencia 100 Pacientes-año Límite inferior	Tasa incidencia 100 Pacientes-año Límite superior
Alimentos	1549,5	86	5,55	4,43	6,94
Fármacos	4234,5	85	2,01	1,60	2,51
Ejercicio	61	1	1,64	0,04	9,13
Anisakis	639,5	20	3,13	1,91	4,82
Látex	70	6	8,57	3,15	18,69
Himenópteros	237	8	3,38	1,45	6,65
Idiopática	430	21	4,88	3,02	7,47
Otras causas	18	1	5,56	0,14	30,94
Afx dos causas atópicas	134	6	4,48	1,64	9,76
Afx dos causas no atópicas	55,5	4	7,21	1,96	18,45
Total	7429	238	3,20	2,83	3,63

Tabla 45. Tasas de incidencia de recurrencia de la primera recidiva por subtipos de anafilaxia.

TASAS DE INCIDENCIA DE RECURRENCIA DE LA PRIMERA RECIDIVA POR SUBTIPO DE ANAFILAXIA SEGÚN ANTECEDENTES PERSONALES

Los antecedentes de atopía tuvieron una tasa de incidencia de la primera recidiva (4,11 por 100 pacientes-año) ligeramente superior al de los pacientes no atópicos, pero sin llegar al nivel de significación. Los pacientes con asma no tuvieron mayor tasa de recidiva de anafilaxia que aquellos pacientes que no tuvieron asma (Tabla 46).

Antecedentes	Personas-año	Nº eventos	Tasa incidencia 100 pacientes -año	Tasa incidencia 100 pacientes-año Límite inferior	Tasa incidencia 100 pacientes-año Límite superior
Asma alérgica	1118,50	40,00	3,58	2,55	4,86
Asma no alérgica	495,00	16,00	3,23	1,85	5,24
No asma	5815,50	182,00	3,13	2,70	3,63
Atopia	1848,50	76,00	4,11	3,28	5,22
No atopia	5580,50	162,00	2,90	2,48	3,40

Tabla 46. Tasas de incidencia de recurrencia de la primera recidiva según antecedentes personales.

TASAS DE INCIDENCIA DE RECURRENCIA DE LA PRIMERA RECIDIVA POR SUBTIPO DE ANAFILAXIA Y SEGÚN TIEMPO SEGUIMIENTO

La mayor tasa de incidencia de la primera recidiva se obtuvo cuando se realizó un seguimiento de 4-5 años (6,93 por 100 pacientes-año). Por el contrario la tasa mas baja se obtuvo cuando se realizó un seguimiento de más de 14 años (1,27) (Tabla 47 y Figura 29). Sin embargo las diferencias fueron de nuevo no significativas.

Tiempo de seguimiento	Personas-año	Nº eventos	Tasa de incidencia 100 pacientes-año	Tasa incidencia 100 pacientes -año Límite inferior	Tasa incidencia 100 pacientes-año Límite superior
Seguimiento 4-5 años	808,00	56,00	6,93	5,34	9,01
Seguimiento mayor o menor de 4-5 años	6621,00	182,00	2,75	2,37	3,19
Seguimiento 3-5 años	817,00	56,00	6,85	5,28	8,91
Seguimiento 6-7 años	837,00	40,00	4,78	3,41	6,50
Seguimiento 8-9 años	970,50	45,00	4,64	3,38	6,21
Seguimiento 10-14 años	1587,50	43,00	2,71	1,97	3,63
Seguimiento más de 14 años	3217,00	41,00	1,27	0,91	1,73

Prueba de resultados para tendencia de los odds. P=0,8

Tabla 47. Tasas de incidencia de recurrencia de la primera recidiva según tiempo de seguimiento.

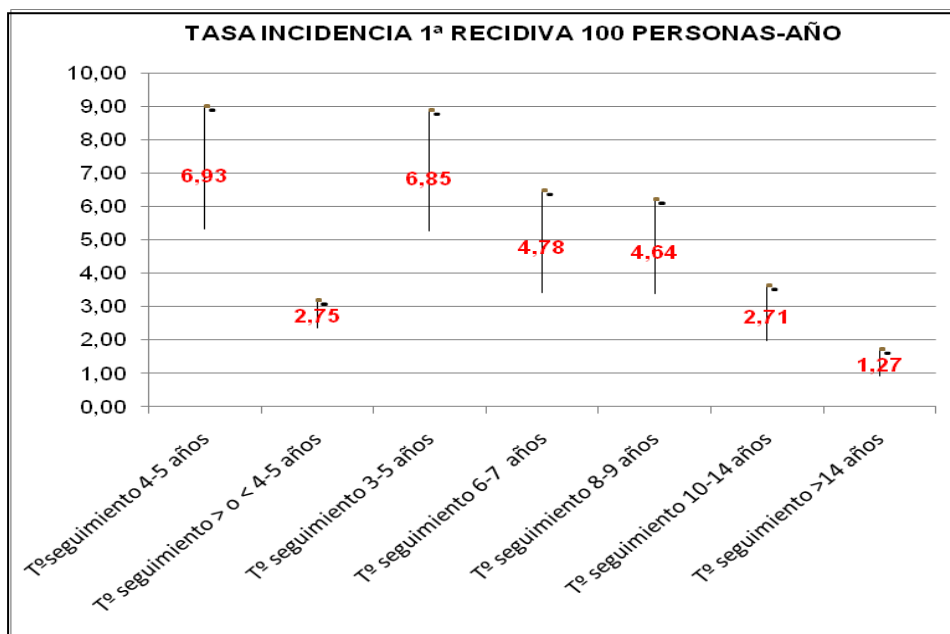


Figura 29. Tasas de incidencia de recurrencia de la primera recidiva según tiempo de seguimiento.

TASAS DE INCIDENCIA DE RECURRENCIA DE LA PRIMERA RECIDIVA SEGÚN FÁRMACO INDIVIDUAL

La tasa de incidencia de la primera recidiva según fármaco individual fue mayor para los salicilatos (2,56 por 100 pacientes-año), el ibuprofeno (1,83), el metamizol (1,50), y la amoxicilina-clavulánico (1,34), si bien sus intervalos estuvieron solapados (Tabla 48).

Las menores tasas se obtuvieron para la propifenazona (0,85), el diclofenaco (0,75) y la penicilina (0,17) si bien solo hubo un caso para cada uno de los mismos (Tabla 48).

TASAS DE INCIDENCIA DE RECURRENCIA DE LA PRIMERA RECIDIVA SEGÚN GRUPO FARMACOLÓGICO

Los grupos farmacológicos con mayor tasa de incidencia de recurrencia de primera recidiva fueron los salicilatos (5,11 por 100 pacientes-año), los AINE grupo arilpropiónico (3,14) y las aminopenicilinas (3,13), aunque presentaron intervalos de confianza solapados (Tabla 49).

Fármacos	Personas-año	Nº eventos	Tasa incidencia 100 pacientes-año	Tasa incidencia 100 pacientes-año Límite inferior	Tasa incidencia 100 pacientes -año Límite superior
Penicilina	596	1	0,17	0,004	0,93
Amox/Amox-clav	895	12	1,34	0,693	2,35
Cefaclor	7	0	0,00	0,000	0,00
Diclofenaco	133	1	0,75	0,02	4,19
Aceclofenaco	38	0	0,00	0,00	0,00
Metamizol	599	9	1,50	0,69	2,85
Propifenazona	118	1	0,85	0,02	4,72
Ibuprofeno	164	3	1,83	0,38	5,34
Salicilatos	273	7	2,56	1,03	5,28

Tabla 48. Tasas de incidencia de recurrencia de la primera recidiva según fármaco individual.

Grupos farmacológicos	Personas-año	Nº eventos	Tasa incidencia 100 pacientes-año	Tasa incidencia 100 pacientes-año Límite inferior	Tasa incidencia 100 pacientes-año Límite superior
Amino-penicilinas	1119	35	3,13	2,18	4,35
Cefalosporinas	123	1	0,81	0,02	4,53
Salicilatos	156,5	8	5,11	2,20	10,07
Aril-acéticos	194	2	1,03	0,12	3,72
Aril-propiónicos	191	6	3,14	1,15	6,85
Pirazolonas	895	23	2,57	1,63	3,85
Contrastes yodados	134	1	0,75	0,02	4,16

Tabla 49. Tasas de incidencia de recurrencia de la primera recidiva según grupo farmacológico.

TASAS DE INCIDENCIA DE RECURRENCIA DE LA PRIMERA RECIDIVA SEGÚN ALIMENTO INDIVIDUAL

Las tasas de incidencia de recurrencia de la primera recidiva según alimento individual fue mayor para el huevo (9,41 por 100 pacientes-año), el cacahuete (9,09), la leche (6,59) y el melocotón (6,38), presentando solapamiento de los intervalos de confianza (Tabla 50).

Alimentos	Personas-año	Nº eventos	Tasa incidencia 100 pacientes- año	Tasa incidencia 100 pacientes-año Límite inferior	Tasa incidencia 100 pacientes-año límite superior
Gallo	17	1	5,88	0,15	32,76
Huevo gallina	85	8	9,41	4,06	18,54
Leche vaca	45,5	3	6,59	1,36	19,25
Cacahuete	22	2	9,09	1,10	32,82
Melocotón	94	6	6,38	2,34	13,91
Manzana	51	1	1,96	0,05	10,92
Kiwi	56	2	3,57	0,43	12,89
Plátano		0			

Tabla 50. Tasas de incidencia de recurrencia de la primera recidiva según alimento individual.

TASAS DE INCIDENCIA DE RECURRENCIA DE LA PRIMERA RECIDIVA SEGÚN GRUPOS DE ALIMENTOS

Las tasas de incidencia de recurrencia de la primera recidiva según grupo de alimentos fue mayor para huevo de gallina (9,41 por 100 pacientes-año), crustáceos (5,85), legumbres (5,18), rosáceas (4,33), presentando igualmente solapamiento de los intervalos de confianza (Tabla 51).

Grupo alimentos	Personas-año	Nº eventos	Tasa incidencia 100 pacientes-año	Tasa incidencia 100 pacientes-año Límite inferior	Tasa incidencia 100 pacientes-año Límite superior
Rosáceas	277	12	4,33	2,24	7,58
Compuestas	93	4	4,30	1,17	11,01
Legumbres	96	5	5,18	1,68	12,07
Huevo gallina	85	8	9,41	4,06	18,54
Leche vaca	45,5	3	6,59	1,36	19,25
Pescados	133	6	4,51	1,66	9,83
Crustáceos	188	11	5,85	2,92	10,47

Tabla 51. Tasas de incidencia de recurrencia de la primera recidiva según grupo de alimentos.

5.5.3 Estudio de supervivencia de la primera recidiva según grandes causas de anafilaxia o subtipos de anafilaxia

En el estudio de supervivencia de la primera recidiva la mediana en meses para la primera recidiva fue de 21 meses (Tabla 52).

			Tiempo de supervivencia		
	Tiempo	Nº sujetos	0,25	0,50	0,75
Total	8022,00	856,00	7,00	21,00	58,00

Tabla 52. Estudio de supervivencia de la primera recidiva de la serie total.

Los pacientes atópicos tuvieron una mediana menor que los pacientes no atópicos (17 frente a 23 meses) con un test log-rank significativo ($p=0,038$) (Tabla 53 y Figura 30).

			Tiempo de supervivencia		
	Tiempo	Nº sujetos	0,25	0,50	0,75
No atópicos	6018,00	633,00	8,00	23,00	58,00
Atópicos	2004,00	223,00	5,00	17,00	
Total	8022,00	856,00	7,00	21,00	58,00

Tabla 53. Estudio de supervivencia de la primera recidiva según pacientes atópicos y no atópicos.

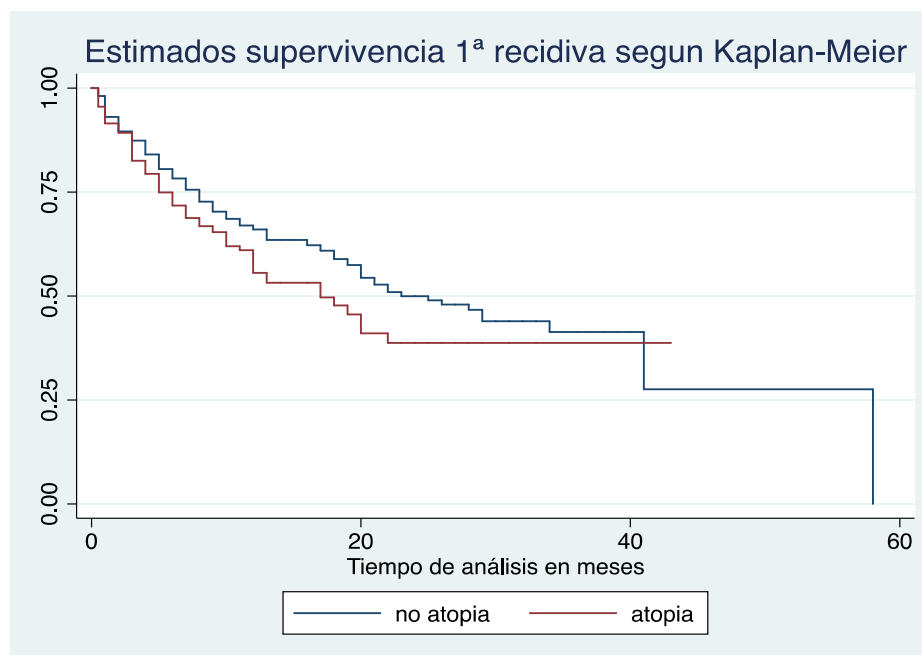


Figura 30. Estudio de supervivencia de la primera recidiva según pacientes atópicos y no atópicos.

También tuvieron medianas diferentes los diferentes subtipos de anafilaxia con un test de log-rank significativo ($p < 0,0001$) (Tabla 54 y Figura 31).

Subtipos	Tiempo	Nº sujetos	Tiempo de supervivencia		
			0,25	0,50	0,75
Alimentos	1677,00	209,00	5,00	12,00	
Fármacos	4480,00	398,00	13,00	41,00	
Ejercicio	69,00	12,00	2,00		
Echinococcus	58,00	1,00			
Anisakis	706,50	101,00	8,00	12,00	
Látex	77,00	8,00	4,00	9,00	13,00
Himenópteros	242,00	26,00	8,00	19,00	
Idiopática	488,50	71,00	4,00	10,00	22,00
Otras causas	32,00	4,00	6,00	8,00	
Afx dos causas atópicas	134,50	17,00	3,00	16,00	
Afx dos causas no atópicas	57,50	9,00	5,00	7,00	
Total	8022,00	856,00	7,00	21,00	58,00

Tabla 54. Estudio de supervivencia de la primera recidiva según subtipos de anafilaxia.

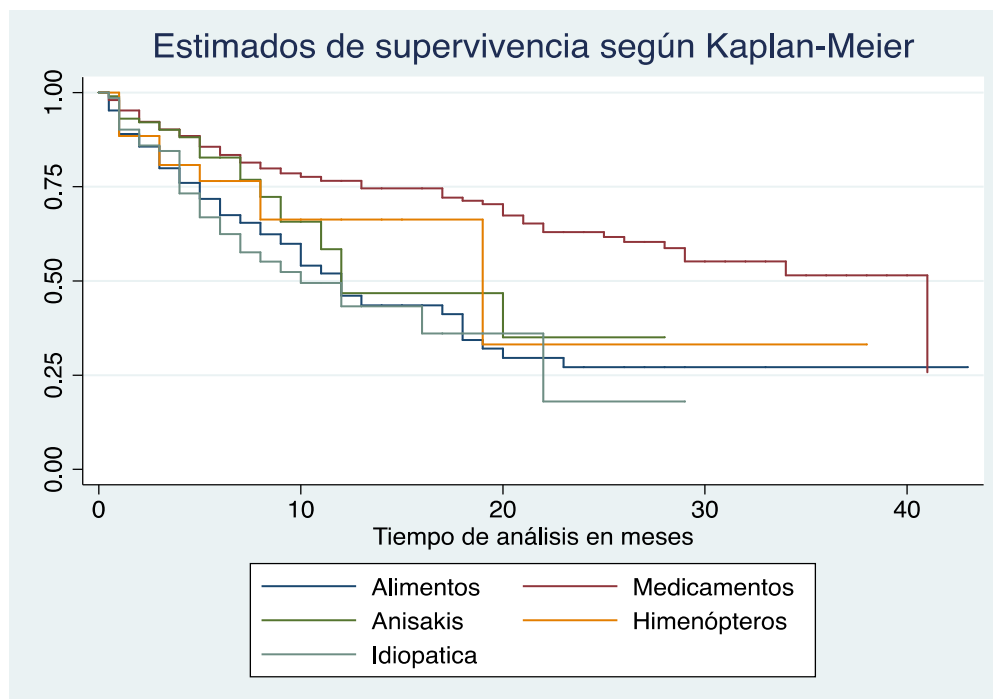


Figura 31. Estudio de supervivencia de la primera recidiva según subtipo de anafilaxia.

También las medianas fueron diferentes según las diferentes edades, y de forma significativa ($p < 0,0001$, log Rank) (Tabla 55 y Figura 32).

Edad	Tiempo	Nº sujetos	Tiempo supervivencia		
			0,25	0,50	0,75
0-	274,50	56,00	3,00	8,00	10,00
10-	318,00	40,00	11,00		
20-	825,50	105,00	5,00	22,00	
30-	1155,00	146,00	5,00	17,00	
40-	1392,50	151,00	7,00	20,00	
50-	1506,00	155,00	8,00	28,00	41,00
60-	1529,50	129,00	12,00	26,00	
70-	717,00	53,00	13,00		
80-	253,00	15,00	29,00	58,00	58,00
Total	7971,00	850,00	7,00	21,00	58,00

Tabla 55. Estudio de supervivencia de la primera recidiva según edad.

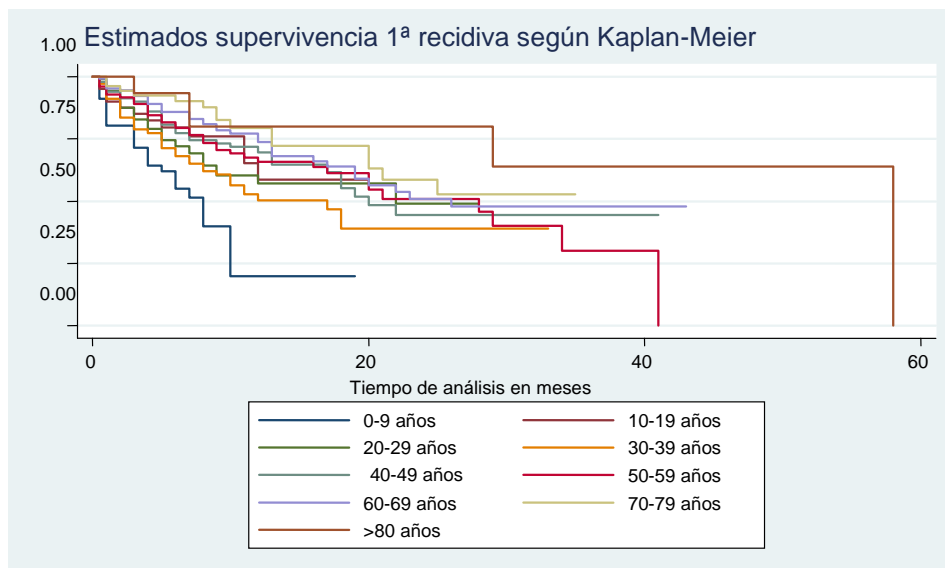


Figura 32. Estudio de supervivencia de la primera recidiva según edad.

5.5.4 Tasa simple de recurrencia anual

Como ha quedado dicho en la Sección de Métodos, definimos la tasa simple de recurrencia anual como el número de pacientes que presentan episodios de recurrencia en un año, independientemente del número de episodios.

TASA SIMPLE DE RECURRENCIA ANUAL TOTAL POR SUBTIPO DE ANAFILAXIA

La tasa simple de recurrencia anual total fue de 4,48 pacientes por 100 pacientes-año, cifra muy similar a la tasa estandarizada según la población europea que fue de 4,58 pacientes por 100 pacientes-año.

Por subtipos de anafilaxia podemos observar que la tasa simple de recurrencia más alta se produce en la anafilaxia por látex (15,24 pacientes por 100 pacientes-año) si bien el intervalo de confianza es amplio y existen pocos casos. Una tasa menor se produce en la anafilaxia por alimentos (8,39) pero con intervalo de confianza más estrecho y mayor número absoluto de episodios. La tasa mas baja se produce en la anafilaxia por fármacos (2,61) con un intervalo estrecho y que no se solapa con el de la anafilaxia por alimentos (Tabla 56).

TASA SIMPLE DE RECURRENCIA ANUAL POR SUBTIPO DE ANAFILAXIA Y SEGÚN EDAD Y SEXO

En relación a la edad se observó que había mayor número de pacientes con recurrencia anual en el tramo de 0 a 10 años (5,26 pacientes por 100 pacientes-año) y de 20 a 30 años (5,80) si bien presentaban solapamiento de sus intervalos de confianza. Se observó un menor número de pacientes con recurrencia anual de los 50 a los 60 años (1,67) sin existir solapamiento de su intervalo de confianza con los tramos de edades de mayor recurrencia (Tabla 57).

En relación al sexo hubo un número ligeramente mayor de mujeres que presentaron recurrencia anual (4,81 vs 3,91) (Tabla 57 y Figura 33).

Subtipos anafilaxia	Personas-año	Nº eventos	Tasa incidencia 100 pacientes-año	Tasa incidencia 100 pacientes-año límite inferior	Tasa incidencia 100 pacientes-año límite superior
Alimentos	1955	164	8,39	7,16	9,82
Fármacos	4637	121	2,61	2,17	3,13
Ejercicio					
Anisakis	681	18	2,64	1,57	4,18
látex	105	16	15,24	8,72	24,69
Himenópteros	273	9	3,30	1,51	6,26
Idiopática	546	26	4,76	3,11	7,00
Otras causas					
Por dos causas atópicas	179	15	8,38	4,69	13,83
Por dos causas no atópicas	59	9	15,25	6,99	28,98
Total	8435	378	4,48	4,06	4,95
Total estandarizada			4,58	4,08	5,94

Tabla 56. Tasa simple de recurrencia anual total por subtipo de anafilaxia.

	Personas-año	Nº eventos	Tasa incidencia 100 pacientes-año	Tasa incidencia 100 pacientes-año Límite inf	Tasa incidencia 100 Pacientes-año Límite sup
Sexo					
Varones	3.424	134	3,91	3,30	4,63
Mujeres	5.076	244	4,81	4,24	5,45
Edad					
0-	1122	59	5,26	4,05	6,84
10-	1058	38	3,59	2,56	4,88
20-	1534	89	5,80	4,69	7,19
30-	1683	78	4,63	3,70	5,79
40-	1531	39	2,55	1,82	3,46
50-	1021	17	1,67	0,97	2,66
60-	375	18	4,80	2,85	7,58
70-	56	2	3,57	0,43	12,89
80-					

Tabla 57. Tasa simple de recurrencia anual según edad y sexo.

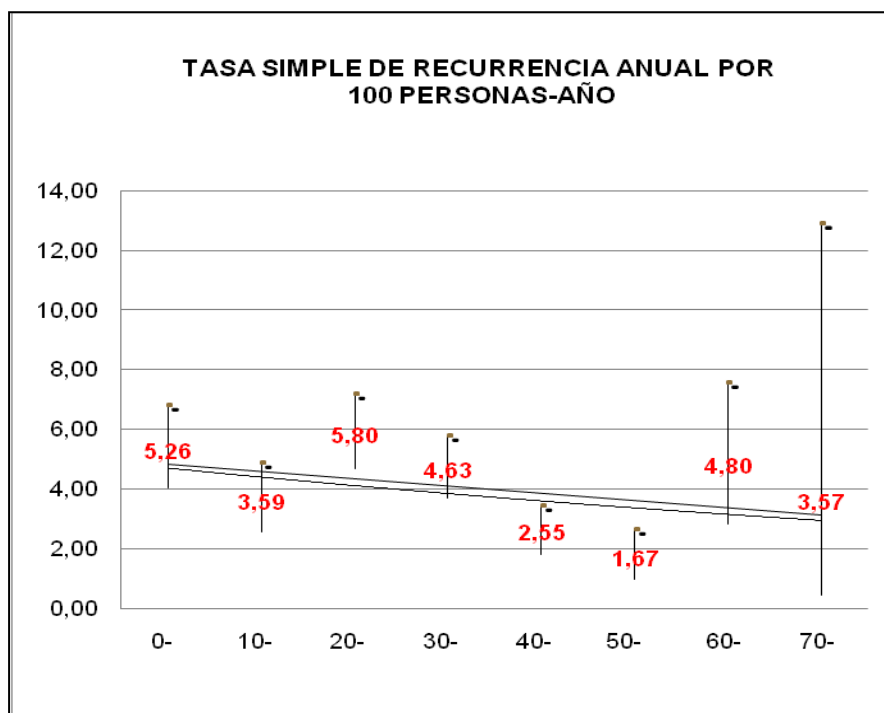


Figura 33. Tasa simple de recurrencia anual según edad y sexo.

TASA SIMPLE DE RECURRENCIA ANUAL POR SUBTIPO DE ANAFILAXIA SEGÚN ANTECEDENTES PERSONALES

Hubo un número ligeramente mayor de pacientes no atópicos que presentaron recurrencia anual con respecto a los atópicos (5,66 vs 4,03 pacientes por 100 pacientes-año)(Tabla 58).

No se objetivaron diferencias significativas en relación a presentar asma (alergénica o no alergénica) o a no presentar asma.

TASA SIMPLE DE RECURRENCIA ANUAL POR SUBTIPO DE ANAFILAXIA Y SEGÚN TIEMPO DE SEGUIMIENTO

Se observó como hubo un número mayor de pacientes que presentaron recurrencias anuales cuando el seguimiento se realizó en un periodo corto como por ejemplo de 4-5

años (5,78 pacientes por 100 pacientes-año). Según una Regresión de Poisson hubo períodos de seguimiento con mayor riesgo de recidivas, con significación estadística ($p < 0,0001$), pero sin comprobarse una tendencia a disminuir el número de episodios según aumentaba el tiempo de seguimiento (Tabla 59 y Figura 34).

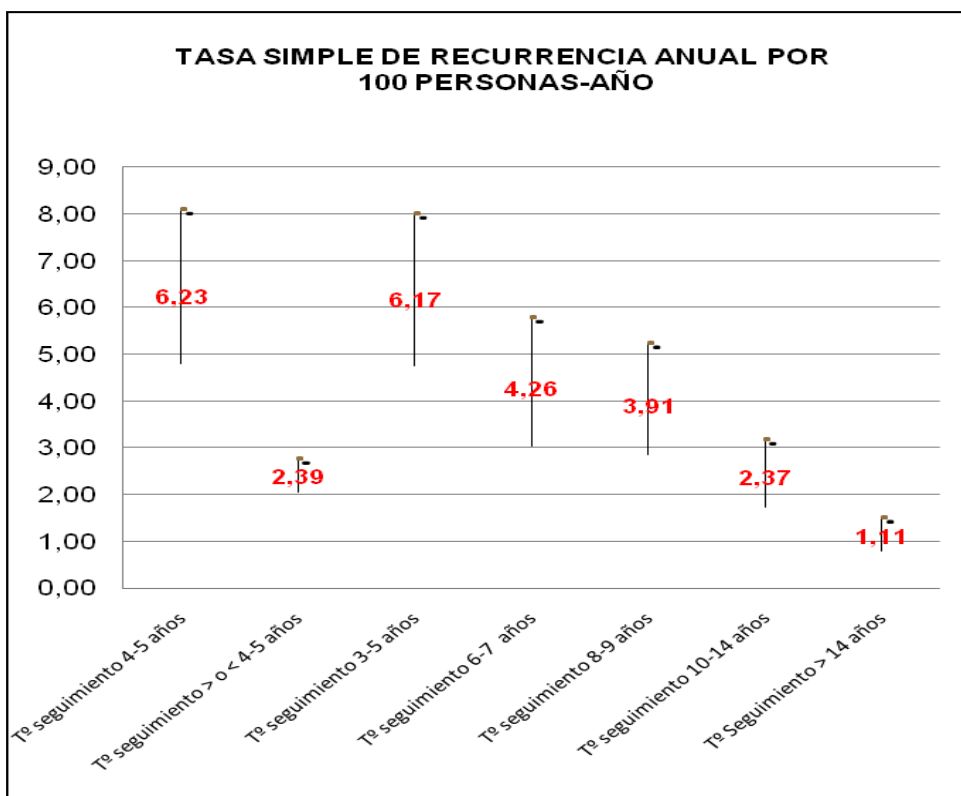
Antecedentes Personales	Personas-año	Nº eventos	Tasa incidencia 100 pacientes- año	Tasa incidencia 100 pacientes- año Límite inferior	Tasa incidencia 100 pacientes- año Límite superior
Asma alérgica	1.248,00	68,00	5,45	4,35	6,92
Asma no alérgica	601,00	31,00	5,16	3,48	7,38
No asma	6.665,00	279,00	4,19	3,73	4,69
Atopia	6.358,00	256,00	4,03	3,55	4,57
No atopia	2.156,00	122,00	5,66	4,71	6,79

Tabla 58. Tasa simple de recurrencia anual según antecedentes personales.

Tº Seguimiento	Personas-año	Nº eventos	Tasa incidencia 100 pacientes-año	Tasa incidencia 100 pacientes-año Límite inferior	Tasa incidencia 100 pacientes-año Límite superior	Razón de riesgo de incidencia	P>z	Límite inferior al 95%	Límite superior al 95%
Tºseguimiento 4-5 años	899,00	52,00	5,78	4,29	7,64				
Tºseguimiento mayor o menor 4-5 años	7.615,00	326,00	4,28	3,85	4,76				
Tºseguimiento 3-5 años	908,00	52,00	5,73	4,25	7,56				
Tºseguimiento 6-7 años	939,00	48,00	5,11	3,73	6,75	1,16	0,3670	0,84	1,61
Tºseguimiento 8-9 años	1.152,00	89,00	7,73	6,25	9,58	1,75	<0,0001	1,30	2,35
Tºseguimiento 10-14 años	1.813,00	53,00	2,92	2,17	3,86	1,25	0,1610	0,92	1,70
Tºseguimiento más de 14 años	3.702,00	98,00	2,65	2,17	3,23	1,99	<0,0001	1,50	2,64

Razón de riesgo de incidencia según Regresión de Poisson. $P < 0,0001$

Tabla 59. Tasa simple de recurrencia anual y razón de riesgo según Regresión de Poisson en relación con el tiempo de seguimiento.



$P=0,84$

Figura 34. Tasa simple de recurrencia anual según tiempo de seguimiento.

TASA SIMPLE DE RECURRENCIA ANUAL SEGÚN FÁRMACO INDIVIDUAL

Los fármacos individuales que presentaron mayores recurrencias anuales fueron los salicilatos (4,40 pacientes por 100 pacientes-año), el ibuprofeno (2,33), el metamizol (2,23) y la amoxicilina-clavulánico (2,13), si bien presentaron solapamiento de sus intervalos de confianza (Tabla 60).

TASA SIMPLE DE RECURRENCIA ANUAL SEGÚN GRUPO FARMACOLÓGICO

Los grupos de fármacos con mayor tasa de recurrencia anual fueron los salicilatos (8,38 pacientes por 100 pacientes-año), los AINE grupo aril-propiónico (3,37) y las aminopenicilinas (3,37) si bien presentaron solapamiento de sus intervalos de confianza (Tabla 61).

Fármacos individuales	Personas-año	Nº eventos	Tasa incidencia 100 pacientes-año	Tasa incidencia 100 pacientes-año Límite inferior	Tasa incidencia 100 pacientes-año Límite superior
Penicilina	607	1	0,16	0,00	0,92
Amox/Amox-clav	988	21	2,13	1,31	3,25
Cefaclor					
Diclofenaco					
Aceclofenaco					
Metamizol	628	14	2,23	1,22	3,75
Propifenazona	129	1	0,78	0,02	4,32
Ibuprofeno	172	4	2,33	0,63	5,95
Salicilatos	318	14	4,40	2,40	7,40

Tabla 60. Tasa simple de recurrencia anual según fármacos individuales.

Grupo farmacológico	Personas-año	Nº eventos	Tasa incidencia 100 pacientes-año	Tasa incidencia 100 pacientes-año Límite inferior	Tasa incidencia 100 pacientes-año Límite superior
Amino-penicilinas	1277,00	43,00	3,37	2,45	4,51
Cefalosporinas	127,00	2,00	1,57	0,19	5,69
Salicilatos	179,00	15,00	8,38	4,69	13,83
Aril-acéticos	197,00	1,00	0,51	0,13	2,83
Aril-propiónicos	208,00	7,00	3,37	1,35	6,93
Pirazonas	981,00	26,00	2,65	1,73	3,90
Contrastes yodados	142,00	1,00	0,70	0,02	3,92

Tabla 61. Tasa simple de recurrencia anual según grupo farmacológico.

TASA SIMPLE DE RECURRENCIA ANUAL SEGÚN ALIMENTO INDIVIDUAL

Los alimentos individuales que presentaron mayor tasa de recurrencia anual fueron el gallo (23,26 pacientes por 100 pacientes-año), el huevo (12,61) y la leche (12,50) si bien presentaron intervalos de confianza muy amplios y pocos casos (Tabla 62).

Alimento individual	Personas-año	Nº eventos	Tasa incidencia 100 pacientes-año	Tasa incidencia 100 pacientes-año Límite inferior	Tasa incidencia 100 pacientes-año Límite superior
Gallo	43,00	10,00	23,26	11,16	42,79
Huevo gallina	119,00	15,00	12,61	7,06	20,80
Leche vaca	56,00	7,00	12,50	5,01	25,75
Cacahuete	31,00	3,00	9,68	1,99	28,26
Melocotón	141,00	13,00	9,22	4,90	15,77
Manzana	77,00	5,00	6,49	2,10	15,13
Kiwi	68,00	3,00	4,41	0,91	12,88
Plátano					

Tabla 62. Tasa simple de recurrencia anual según alimento individual.

TASA SIMPLE DE RECURRENCIA ANUAL SEGÚN GRUPOS DE ALIMENTOS

Los grupos de alimentos que presentaron mayor tasa anual de recidiva fueron el huevo (12,61 pacientes por 100 pacientes-año), la leche (12,50), y los crustáceos (11,82) si bien presentaron intervalos de confianza amplios y existieron pocos casos (Tabla 63).

Grupo alimentos	Personas-año	Nº eventos	Tasa incidencia 100 pacientes-año	Tasa incidencia 100 pacientes-año Límite inferior	Tasa incidencia 100 pacientes-año Límite superior
Rosáceas	363,00	28,00	7,71	5,13	11,18
Compuestas	103,00	5,00	4,85	1,57	11,31
Legumbres	111,00	4,00	3,60	0,98	9,28
Huevo gallina	119,00	15,00	12,61	7,06	20,80
Leche vaca	56,00	7,00	12,50	5,01	25,75
Pescados	196,00	13,00	6,63	3,53	11,34
Crustáceos	220,00	26,00	11,82	7,72	17,37

Tabla 63. Tasa simple de recurrencia anual según grupos de alimentos.

5.5.5 Resumen de los 2 tipos de análisis de las tasas de incidencia de la recurrencia

Las correlaciones entre las tasas de incidencia de la primera recurrencia y las tasas de recurrencias simples anuales fueron superiores a 0,56, salvo en el caso de las tasas de los alimentos individuales. Este grupo fue el que tuvo el menor número de eventos. Una correlación superior a 0,9 fue obtenida en las tasas recurrencias de los medicamentos no agrupados (Tabla 64).

	Personas-año 1ª recidiva	Nº eventos 1ª recidiva	Personas-año Tasa simple anual	Nº eventos Tasa simple anual	Coefficientes correlaciones
Edad y género	7313	224	8380	340	0,57
Subtipo anafilaxia	7429	238	8435	378	0,62
Antecedentes atopia	7429	238	8514	378	0,64
Tiempo de seguimiento	7429	225	8514	340	0,70
Fármacos individuales	2823	34	2842	55	0,93
Grupos farmacológicos	2812,5	76	3111	95	0,79
Alimentos individuales	370,5	23	535	56	0,003
Grupo alimentos	917,5	49	1168	98	0,60

Tabla 64. Correlaciones entre las tasas de incidencia de la 1ª recurrencia y las tasas de recurrencias simples anuales.

5.6 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS RECIDIVAS SEGÚN GRANDES CAUSAS O SUBTIPOS DE ANAFILAXIA

Todos estos análisis se hicieron para recidivas debidas a las mismas grandes causas o subtipos de anafilaxia.

5.6.1 Etiología de los episodios de recidivas

Los datos del cuestionario mostraron que los agentes etiológicos más frecuentemente informados por los pacientes como causantes de sus recidivas fueron los fármacos y los alimentos ($p=0,005$) (Tabla 65).

Etiología anafilaxia	Nº alergenios informados
Alimentos	96
Fármacos	91
Ejercicio	3
Echinococcus	1
Anisakis	25
Látex	5
Himenópteros	10
Idiopática	18
Otras causas	2
Afx dos causas atópicas	6
Afx dos causas no atópicas	3
Total alergenios informados	260

Test de Kruskal Wallis; P = 0,005

Tabla 65. Agentes más frecuentemente implicados en las recidivas según la información de los pacientes.

5.6.2 Relaciones temporales entre los episodios

No se observó diferencias significativas entre las diferentes causas de anafilaxia en el tiempo en meses transcurrido entre el primer episodio y la primera recidiva (*Test de*

Kruskal Wallis; $P= 0,41$), ni en el tiempo en meses transcurrido entre la primera y la última recidiva (*Test de Kruskal Wallis*; $P = 0,74$).

Por el contrario si se observó diferencias significativas entre las diferentes causas de anafilaxia entre el tiempo transcurrido en meses entre la primera consulta de alergia y la primera recidiva (*Kruskal Wallis*; $P = < 0,0001$) y entre el tiempo transcurrido entre la primera consulta de alergia y la fecha final de seguimiento (*Kruskal Wallis* $P = 0,016$).

5.6.3 Auto-tratamiento de los episodios de recidiva de la anafilaxia

AQUISICIÓN DE ADRENALINA Y MEDICACIÓN ORAL

Tanto en la anafilaxia por alimentos, como por himenópteros, en la idiopática o por 2 causas atópicas el porcentaje de compra de adrenalina auto-inyectable, como de medicación oral fue mayor del 30%, siendo en todos los casos mayor la adquisición de medicación oral que el dispositivo de auto-administración de adrenalina (Tabla 66).

Etiología	Adquisición adrenalina			Adquisición medicación oral		
	N	%	Total	N	%	Total
Alimentos	41	77,36	53	71	88,75	80
Fármacos	11	42,31	26	36	69,23	52
Ejercicio	1	50	2	4	100	4
Anisakis	2	33,33	6	17	77,27	22
Himenópteros	6	85,71	7	8	88,89	9
Idiopática	14	70	20	21	87,5	24
Anafilaxia por dos causas atópicas	4	100	4	5	100	5
Total	79	66,95	118	162	82,65	196
P	0,013			0,072		

Tabla 66. Comparación entre adquisición de adrenalina y medicación oral según subtipo de anafilaxia.

AUTO-ADMINISTRACIÓN DE ADRENALINA

Entre los pacientes que tuvieron recidivas y contestaron al cuestionario, de forma significativa se puede observar que los pacientes se auto-administraron adrenalina con mayor frecuencia en la anafilaxia por anisakis (78,57%), por fármacos (59,57%) y por himenópteros (44,44%) (Tabla 67). Sin embargo la edad no influyó en una mayor auto-administración de adrenalina como se ve en el análisis de Mantel-Haenszel de tendencia de los odds ratios ajustados por subtipo de anafilaxia (Tabla 68).

Etiología anafilaxia	Auto-administración de adrenalina		
	N	%	Total
Alimentos	22	34,92	63
Fármacos	28	59,57	47
Ejercicio	0	0	4
Anisakis	11	78,57	14
Himenópteros	4	44,44	9
Idiopática	11	50	22
Afx dos causas atópicas	3	50	6
Total	79	47,88	165

Pearson χ^2 . Pr = 0,014

Tabla 67. Auto-administración de adrenalina según subtipo de anafilaxia.

Edad años 1 ^{er} episodio	Odds Ratio	Chi2	P>chi2	IC 95% Límite inf	IC 95% Límite sup
0	1				
10	1,13	0,06	0,80	0,43	3,01
20	1,94	2,61	0,11	0,86	4,40
30	2,05	1,83	0,18	0,71	5,95
40	1,08	0,02	0,90	0,34	3,46
50	2,63	2,50	0,11	0,76	9,12
60	0,66	0,15	0,70	0,08	5,52
70					

Prueba de resultados para tendencia de los odds: Pr> χ^2 = 0,44

Tabla 68. Auto-administración de adrenalina por edades según análisis de Mantel-Haenszel de tendencia de los odds ratios ajustados por subtipo de anafilaxia.

AUTO-ADMINISTRACIÓN DE MEDICACIÓN ORAL

No existieron diferencias significativas en relación a la auto-administración de medicación oral según el subtipo de anafilaxia (Tabla 69).

COMPARACIÓN ENTRE AUTO-ADMINISTRACIÓN DE ADRENALINA Y AUTO-ADMINISTRACIÓN DE MEDICACIÓN ORAL

Si comparamos la auto-administración de adrenalina con la auto-medicación oral se puede apreciar que ésta última se utilizó de forma más habitual en todos los subtipos de anafilaxia (Figura 35).

COMPARACIÓN ENTRE ADQUISICIÓN Y USO DE ADRENALINA

Se puede observar en el Figura 36 que en casi todos los subtipos de anafilaxia la adrenalina auto-inyectable se adquiere con más frecuencia que se usa, siendo significativa las diferencias entre los diferentes subtipos de anafilaxia en la compra y en el uso de adrenalina auto-inyectable.

Auto-administración medicación oral			
Etiología anafilaxia	N	%	Total
Alimentos	63	80,77	78
Fármacos	30	71,43	42
Ejercicio	2	40	5
Anisakis	17	85	20
Himenópteros	7	87,5	8
Idiopática	20	80	25
Afx dos causas atópicas	4	80	5
Total	79	47,88	165

Pearson chi². Pr = 0,35

Tabla 69. Auto-dministración de medicación oral según subtipo de anafilaxia.

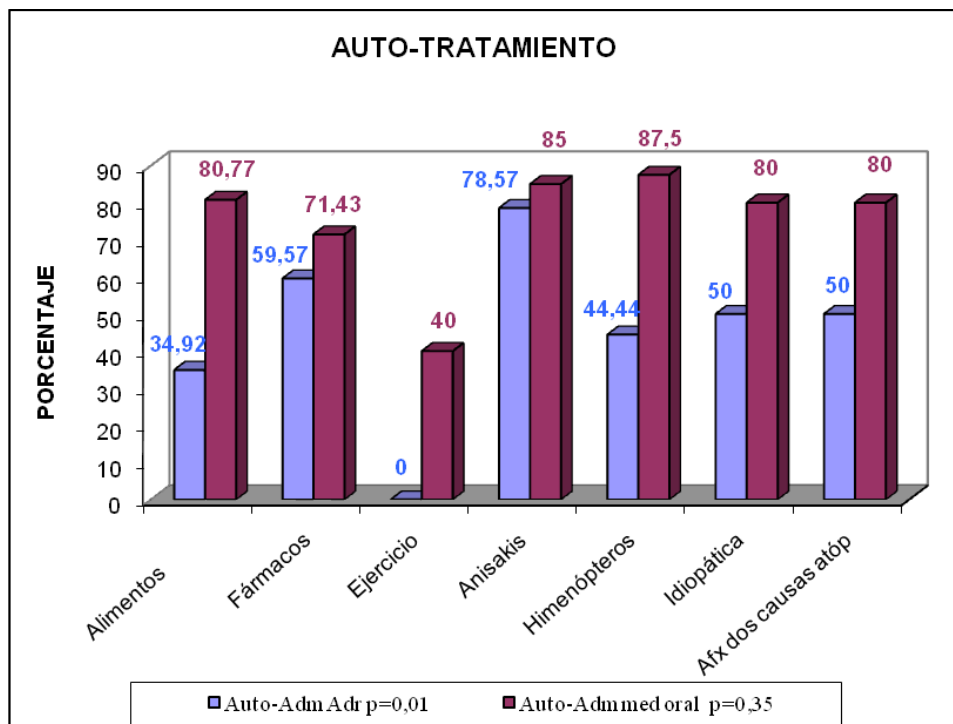


Figura 35. Comparación de auto-administración de adrenalina y auto-administración de medicación oral según subtipo de anafilaxia.

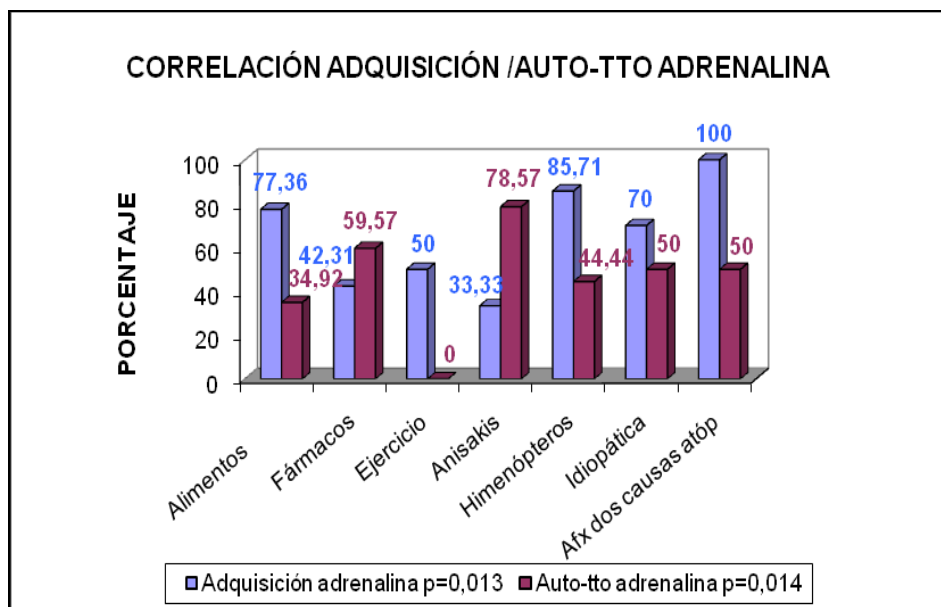


Figura 36. Comparación entre la adquisición y el uso de adrenalina según subtipo de anafilaxia.

COMPARACIÓN ENTRE ADQUISICIÓN Y USO DE MEDICACIÓN ORAL

En relación con la medicación oral existe un equilibrio entre la adquisición y su uso, no siendo estadísticamente diferente en los diferentes subtipos de anafilaxia el porcentaje de pacientes que compran y usan la medicación oral en caso de recidivas (Figura 37).

CONOCIMIENTO Y EVITACIÓN DEL PACIENTE DE LA ETIOLOGÍA DE LOS EPISODIOS DE ANAFILAXIA

En relación al conocimiento por parte del paciente de la causa de su anafilaxia destaca el hecho de que es desconocida para más del 50%. Solo un 70% de los pacientes con anafilaxia por himenópteros conoce la misma (Tabla 70). Las diferencias en el conocimiento de la causa de anafilaxia es significativa (P=0,009).

Sin embargo la mayoría de los pacientes pese a no conocer la causa de sus anafilaxias refiere evitar las causas que producen anafilaxia (Tabla 71), aunque también las diferencias son significativas (p<0,001) entre los diferentes subtipos, siendo más frecuente la evitación en alimentos y menos en ejercicio. En la mayoría de los casos el grado de evitación es superior al 80% por parte de los pacientes.

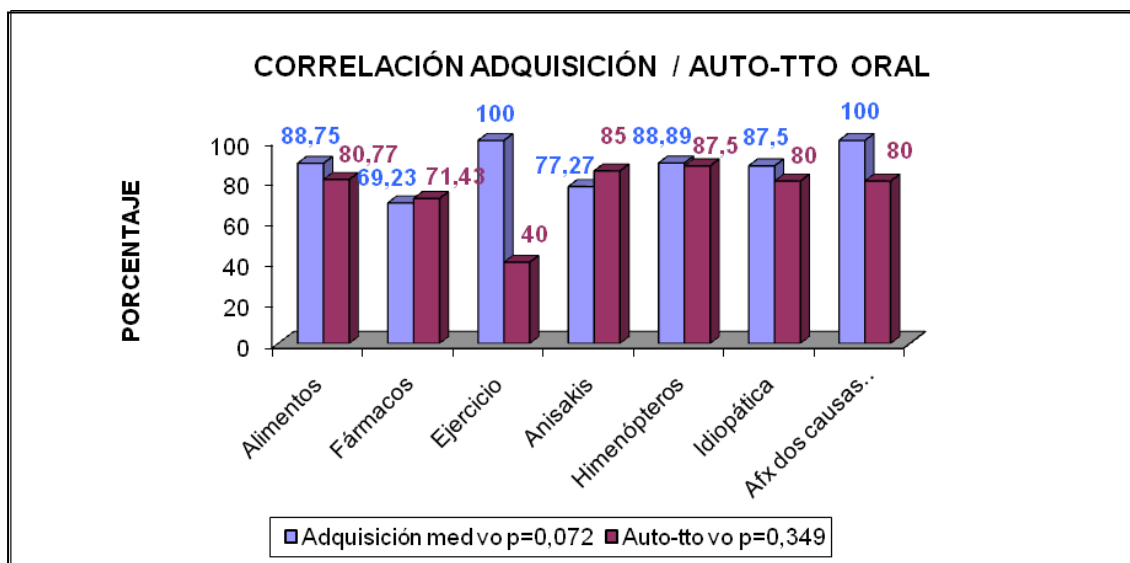


Figura 37. Comparación entre adquisición y uso de medicación oral según subtipo de anafilaxia

Conocimiento etiología alergia			
Etiología	N	%	Total
Alimentos	48	48	100
Fármacos	36	36,36	99
Ejercicio	1	20	5
Anisakis	5	17,86	28
Himenópteros	7	70	10
Idiopática	9	28,13	32
Afx dos causas atópicas	1	14,29	7
Total	107	30,08	281

Pearson chi². Pr=0,009

Tabla 70. Conocimiento de la causa de la anafilaxia según subtipo de anafilaxia.

Evitación del alergen			
Etiología	N	%	Total
Alimentos	83	94,32	88
Fármacos	71	88,75	80
Ejercicio	1	20	5
Anisakis	22	84,62	26
Himenópteros	8	88,89	9
Idiopática	15	83,33	18
Afx dos causas atópicas	4	80	5
Total	204	88,31	231

Pearson chi². Pr<0,001

Tabla 71. Evitación del alergen según subtipo de anafilaxia.

En el Figura 38 podemos observar lo comentado anteriormente, es decir, que en casi todos los subtipos de anafilaxia (excepto en la anafilaxia por ejercicio) el paciente refiere evitar con una gran frecuencia la etiología de la anafilaxia a pesar de expresar no conocerla.

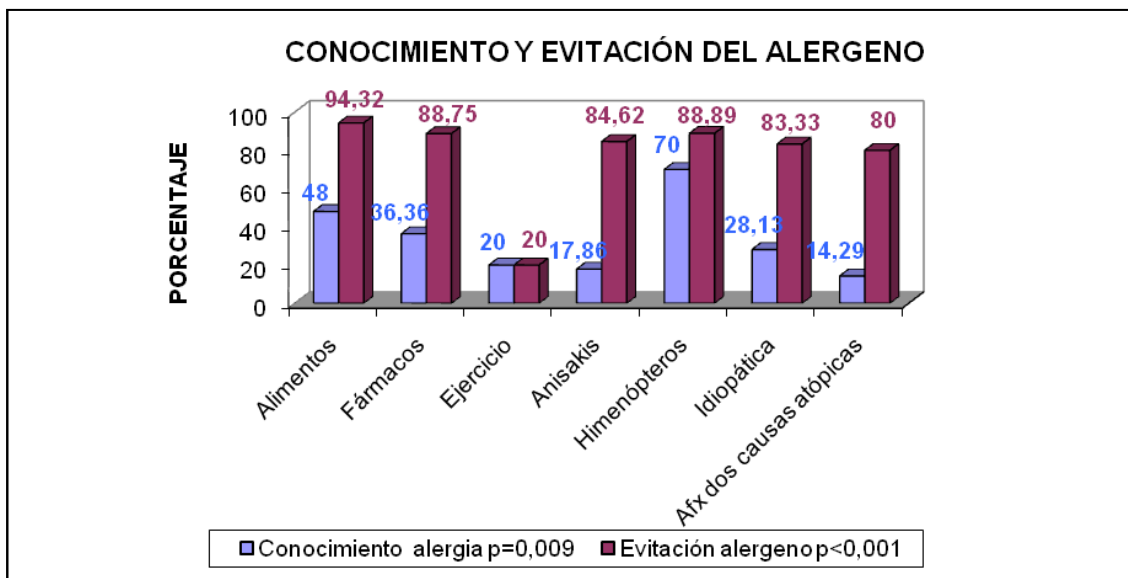


Figura 38. Comparación entre el conocimiento de la causa de la anafilaxia y su evitación.

5.6.4 Tratamientos de los episodios de anafilaxia en los servicios de Urgencias, según lo percibido por los pacientes

TRATAMIENTO CON ANTI-HISTAMÍNICOS H₁

En relación al tratamiento con anti-histamínicos H₁ en Urgencias no existieron diferencias significativas en relación con los diferentes subtipos de anafilaxia (Tabla 72).

Tratamiento episodio con anti-histamínicos en Urgencias			
Etiología	N	%	Total
Alimentos	27	49,09	55
Fármacos	19	43,18	44
Ejercicio	0	0	3
Anisakis	5	41,67	12
Himenópteros	2	25	8
Idiopática	11	52,38	21
Afx dos causas atópicas	3	60	5
Total	67	45,27	148

Pearson χ^2 . Pr = 0,52

Tabla 72. Tratamiento con anti-histamínicos H₁ en Urgencias según subtipo de anafilaxia.

TRATAMIENTO CON ESTEROIDES

Respecto al tratamiento con esteroides en Urgencias, en el cuestionario se observaron diferencias significativas entre los diferentes subtipos de anafilaxia, usándose con más frecuencia los mismos en la anafilaxia idiopática y por alimentos (Tabla 73).

TRATAMIENTO CON ADRENALINA

En relación al tratamiento con adrenalina en Urgencias, en el cuestionario se observa que la misma se utilizó más frecuentemente en la anafilaxia por himenópteros y en la anafilaxia idiopática (Tabla 74).

Tratamiento episodio con esteroides en Urgencias			
Etiología	N	%	Total
Alimentos	44	80	55
Fármacos	26	59,09	44
Ejercicio	1	33,33	3
Anisakis	8	66,67	12
Himenópteros	5	55,56	9
Idiopática	19	90,48	21
Afx dos causas atópicas	3	60	5
Total	106	71,14	149

Pearson chi². Pr = 0,050

Tabla 73. Tratamiento con esteroides en Urgencias según subtipo de anafilaxia.

Tratamiento episodio con adrenalina en Urgencias			
Etiología	N	%	Total
Alimentos	13	23,64	55
Fármacos	7	15,91	44
Ejercicio	0	0	3
Anisakis	0	0	12
Himenópteros	5	55,56	9
Idiopática	11	52,38	21
Afx dos causas atópicas	2	40	5
Total	38	25,50	149

Pearson chi². Pr = 0,003

Tabla 74. Tratamiento con adrenalina en Urgencias según subtipo de anafilaxia.

TRATAMIENTO CON INFUSIÓN DE LÍQUIDOS Y MEDICACIÓN INHALADA

No existió diferencia significativa en Urgencias, según lo referido por los pacientes, en el uso de líquidos en infusión y en el uso de medicación inhalada entre las diferentes etiologías de las recidivas de anafilaxia (Tabla 75).

COMPARACIÓN DE LOS DIVERSOS TRATAMIENTOS

En conclusión, se observó que en general los esteroides son los fármacos más usados en el tratamiento de las recidivas de todos los subtipos de anafilaxia, siendo los anti-histamínicos H₁ la segunda familia más utilizada (Figura 39).

COMPARACIÓN ENTRE LA AUTO-ADMINISTRACIÓN DE ADRENALINA Y EL TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS CON ADRENALINA EN URGENCIAS

Se objetivó en el cuestionario que hay subtipos de anafilaxia en las que se utiliza más la adrenalina auto-inyectable que el tratamiento con adrenalina en Urgencias como ocurre en la anafilaxia por alimentos, ejercicio y anisakis. En otros subtipos como anafilaxia por himenópteros, idiopática y dos causas atópicas es similar el uso de adrenalina auto-administrada y administrada en Urgencias (Figura 40).

Etiología	Tratamiento episodio con líquidos i.v en Urgencias			Tratamiento episodio con inhaladores en Urgencias		
	N	%	Total	N	%	Total
Alimentos	10	18,18	55	21	38,18	55
Fármacos	7	15,91	44	9	20,45	44
Ejercicio	0	0	3	0	0	3
Anisakis	2	16,67	12	1	8,33	12
Himenópteros	3	33,33	9	0	0	9
Idiopática	7	33,33	21	4	19,05	21
Afx dos causas atópicas	2	40	5	1	20	5
Total	31	20,81	149	36	24,16	149
P	0,45			0,061		

Pearson chi²

Tabla 75. Tratamiento con líquidos i.v y medicación inhalada en Urgencias según subtipo de anafilaxia.

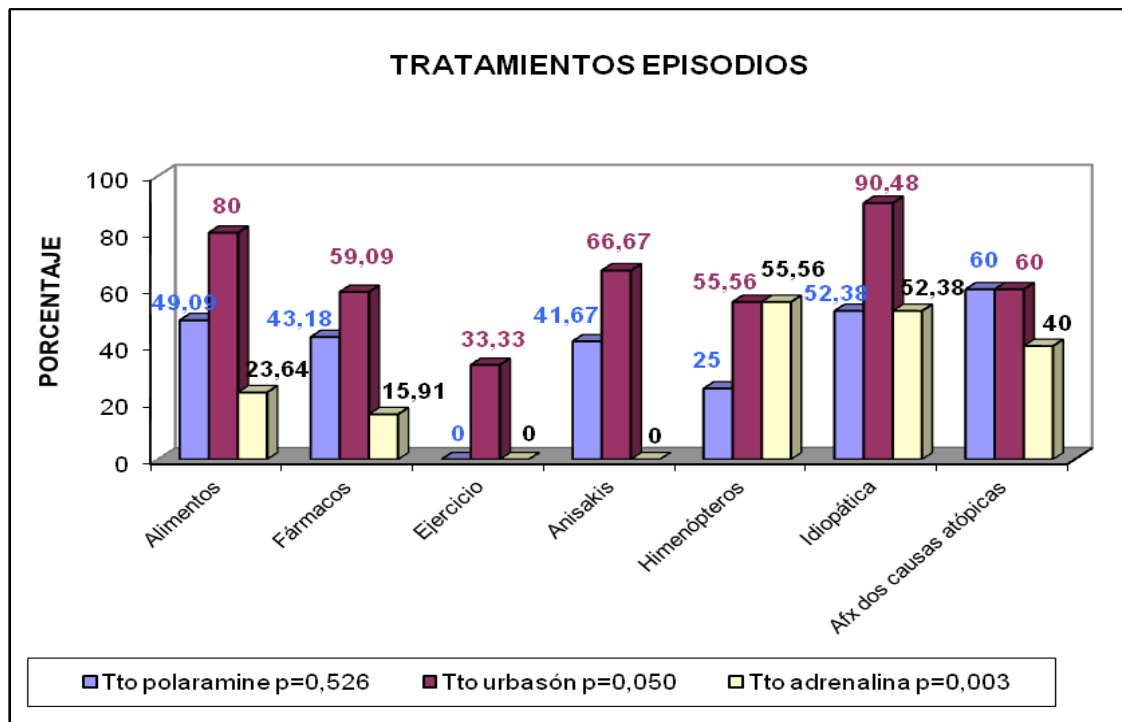


Figura 39. Comparación de los diversos tratamientos usados en Urgencias

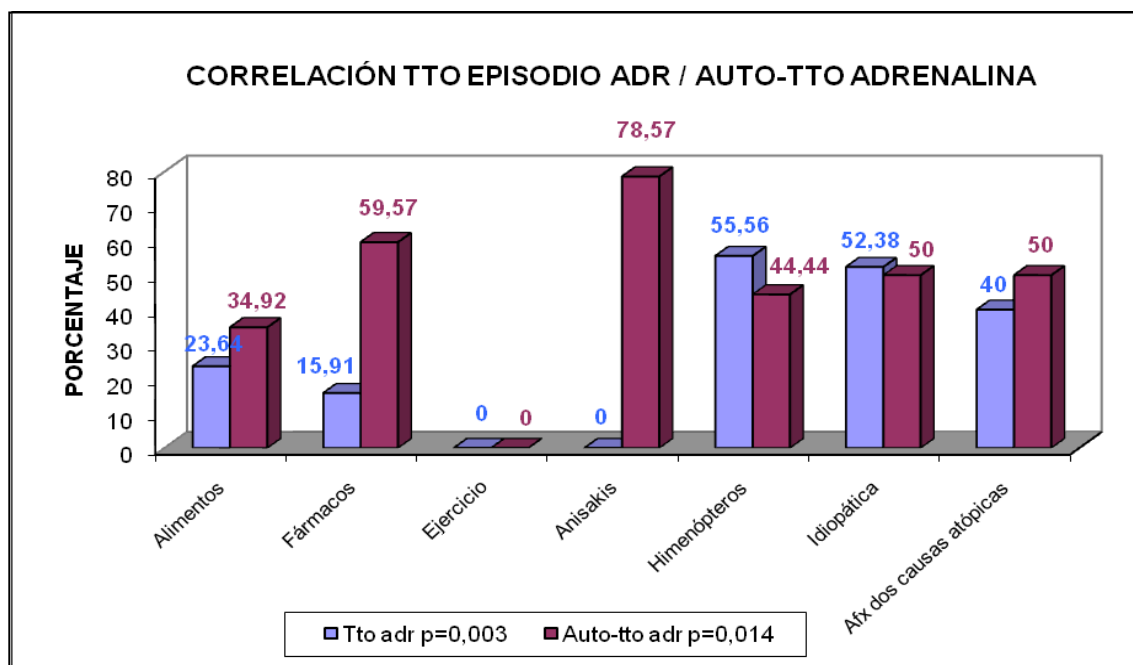


Figura 40. Comparación entre la autoadministración de adrenalina y el tratamiento de los episodios con adrenalina en Urgencias según subtipo de anafilaxia.

5.6.5 Análisis de los síntomas de las recidivas

Cuando se estudia los porcentajes mínimos y máximos de aparición de síntomas se observa que en algunos síntomas hubo mayor representación de los mismos en algunos subtipos de anafilaxia (Tabla 76). Estos fueron vómitos, dolor abdominal, diarrea, síncope e hipotensión.

Los vómitos aparecieron con más frecuencia en la anafilaxia por dos causas atópicas (28,57%), la idiopática (15,15%) y la producida por anisakis(13,79%) (Tabla 77).

El dolor abdominal se produjo más frecuentemente en la anafilaxia por dos causas atópicas (28,57%), por ejercicio (20%) y por anisakis (13,79) (Tabla 78).

La diarrea fue más frecuente en la anafilaxia por dos causas atópicas (28,57%), por ejercicio (20%) y la idiopática (15,15%) (Tabla 79).

Síntomas	% menor	% mayor	% total	P según causa anafilaxia
Angioedema	0,00	15,00	6,10	0,27
Prurito	0,00	80,00	64,41	0,54
Urticaria	0,00	27,62	20,34	0,16
Sínt. digestivos	0,00	21,05	14,29	0,33
Vómitos	0,00	28,57	8,14	0,04
Dolor abdominal	0,00	28,57	7,46	0,03
Diarrea	0,00	28,57	7,46	0,03
Arritmias	0,00	0,95	0,34	0,94
Mareo	0,00	42,86	18,31	0,21
Síncope	0,00	27,27	5,42	0,02
C. extraño laríngeo	0,00	30,30	24,07	0,38
Disnea alta	0,00	0,95	0,34	0,94
Edema úvula	0,00	6,06	2,71	0,88
Ronquera	0,00	0,95	0,34	0,93
Sibilantes	0,00	28,57	18,04	0,49
Tos	6,90	40,00	21,69	0,12
Disnea	20,69	57,14	42,03	0,20
Hipotensión	0,00	14,29	1,02	0,001

Tabla 76. Porcentajes mínimos y máximos de aparición de síntomas según subtipo de anafilaxia.

Subtipo anafilaxia	Vómitos		
	N	%	Total
Alimentos	10	9,52	105
Fármacos	3	2,86	105
Ejercicio	0	0,00	5
Anisakis	4	13,79	29
Himenópteros	0	0,00	11
Idiopática	5	15,15	33
Afx dos causas atópicas	2	28,57	7
Total	24	8,14	295

Pearson χ^2 . Pr = 0,044

Tabla 77. Frecuencia de aparición de vómitos según subtipo de anafilaxia.

Subtipo anafilaxia	Dolor abdominal		
	N	%	Total
Alimentos	10	9,52	105
Fármacos	2	1,9	105
Ejercicio	1	20	5
Anisakis	4	13,79	29
Himenópteros	0	0	11
Idiopática	3	9,09	33
Afx dos causas atópicas	2	28,57	7
Total	22	7,46	295

Pearson χ^2 . Pr = 0,033

Tabla 78. Frecuencia de aparición de dolor abdominal según subtipo de anafilaxia.

Subtipo de anafilaxia	Diarrea		
	N	%	Total
Alimentos	7	6,67	105
Fármacos	3	2,86	105
Ejercicio	1	20,00	5
Anisakis	4	13,79	29
Himenópteros	0	0,00	11
Idiopática	5	15,15	33
Afx dos causas atópicas	2	28,57	7
Total	22	7,46	295

Pearson χ^2 . Pr = 0,026

Tabla 79. Frecuencia de aparición de diarrea según subtipo de anafilaxia.

El síncope se presentó de forma más frecuente en la anafilaxia por himenópteros (27,27%) y por dos causas atópicas (14,29%) (Tabla 80).

Síncope			
Subtipo anafilaxia	N	%	Total
Alimentos	3	2,86	105
Fármacos	6	5,71	105
Ejercicio	0	0,00	5
Anisakis	0	0,00	29
Himenópteros	3	27,27	11
Idiopática	3	9,09	33
Afx dos causas atópicas	1	14,29	7
Total	16	5,42	295

Pearson χ^2 . Pr = 0,017

Tabla 80. Frecuencia de aparición de síncope según subtipo de anafilaxia.

No se analizó los casos de hipotensión porque estos fueron solo 3 casos.

5.6.6 Análisis de la gravedad de las recidivas con respecto al primer episodio

Como es difícil obtener una clasificación de la severidad de los episodios de recidiva por parte de los pacientes y para cada una de las recidivas, una forma de conocer la gravedad de los mismos fue a través del conocimiento de la presentación de síntomas respiratorios o circulatorios que son los que se asocian con la severidad de la anafilaxia, según lo expuesto en la Sección de Métodos siguiendo a Brown⁶³.

Pudimos observar de forma significativa que cuando el primer episodio es moderado o grave, en las recidivas aparecen también con más frecuencia síntomas respiratorios (Tabla 81 y Figura 41). Sin embargo no encontramos diferencia significativa en relación a los síntomas circulatorios quizás porque éstos no aparecen con tanta frecuencia como los respiratorios (Tabla 82 y Figura 42).

Severidad 1º episodio anafilaxia	¿Aparecen siempre síntomas respiratorios en las recidivas?									
	Nunca		Algunas veces		Muchas veces		Siempre		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Leve	6	42,86	7	50,00	0	0,00	1	7,14	14	100,00
Moderada	33	18,23	70	38,67	24	13,26	54	29,83	181	100,00
Grave	16	33,33	9	18,75	9	18,75	14	29,17	48	100,00
Total	55	22,63	86	35,39	33	13,58	69	28,39	243	100

Pearson χ^2 . P=0,010

Tabla 81. Frecuencia de aparición de síntomas respiratorios según la gravedad de las recidivas.

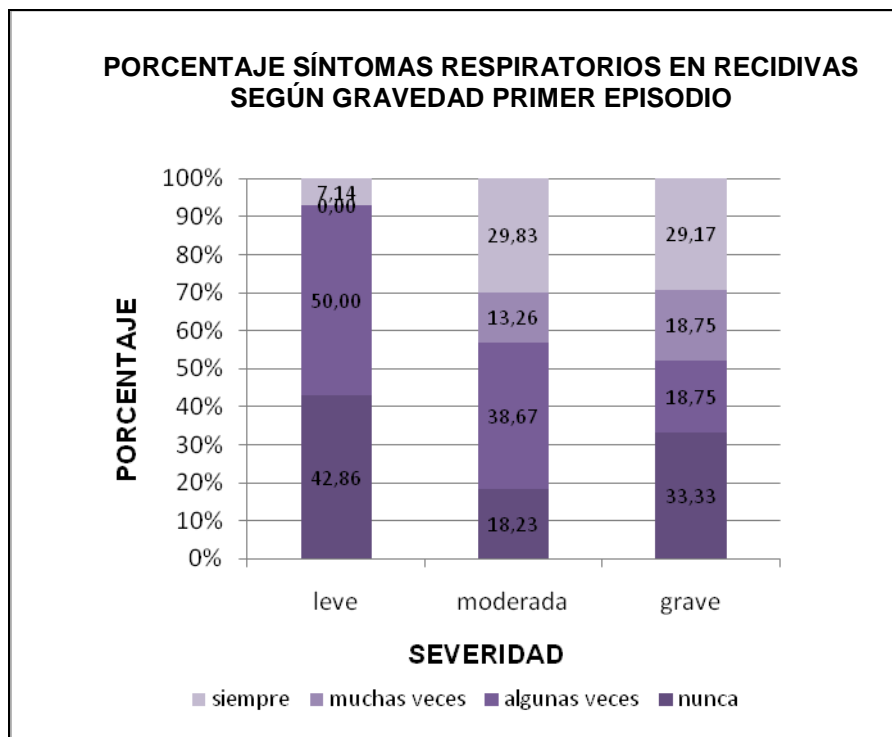


Figura 41. Frecuencia de aparición de síntomas respiratorios según la gravedad de las recidivas.

Severidad 1º episodio anafilaxia	¿Aparecen siempre síntomas circulatorios en las recidivas?									
	Nunca		Algunas veces		Muchas veces		Siempre		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Leve	11	78,57	2	14,29	0	0	1	7,14	14	100
Moderada	106	62,35	39	22,94	10	5,88	15	8,82	170	100
Grave	25	51,02	15	30,61	3	6,12	6	12,24	49	100
Total	142	60,94	56	24,03	13	5,58	22	9,44	233	100

Pearson chi². P=0,61

Tabla 82. Frecuencia de aparición de síntomas circulatorios según la gravedad de las recidivas.

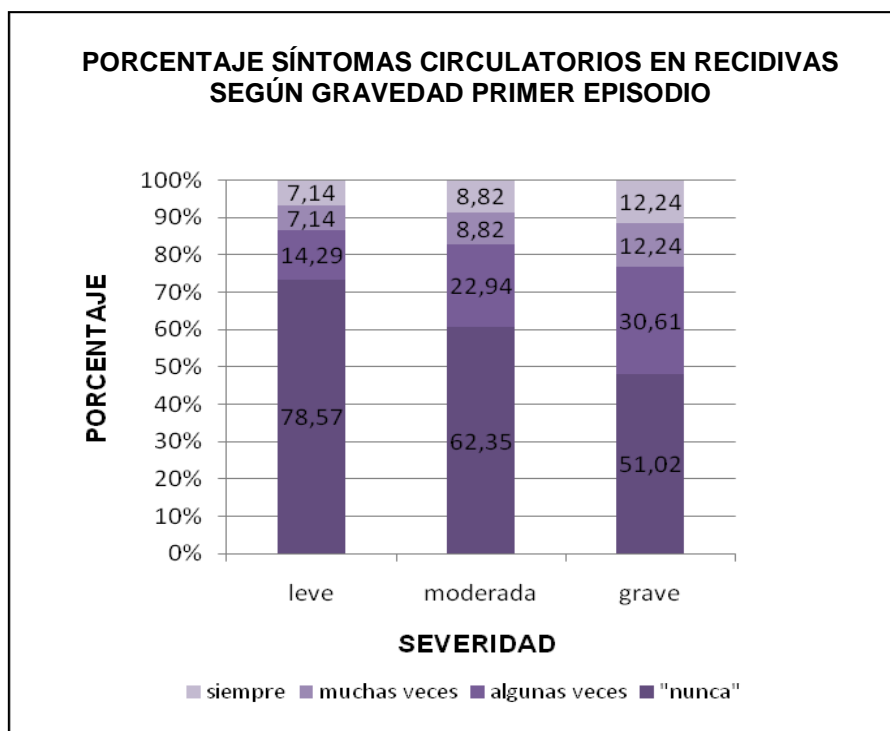


Figura 42. Frecuencia de aparición de síntomas circulatorios según la gravedad de las recidivas.

5.7 ESTUDIO ANALÍTICO BIVARIANTE: FACTORES ASOCIADOS A LA RECIDIVA DE LA ANAFILAXIA

Se realizó inicialmente un análisis exploratorio mediante técnicas bivariantes para analizar la asociación de diversos factores clínicos y demográficos con la presencia de recidivas de anafilaxia. Los análisis sobre las recidivas se realizaron usando la definición de anafilaxia de gran causa o el mismo subtipo.

5.7.1 Factores de riesgo de recidiva según variables demográficas

SEXO

Las incidencias acumuladas de recidiva de anafilaxia no fueron diferentes entre los dos géneros (Tabla 83).

	Varón	Mujer	P	RR	IC 95% límite inferior	IC 95% límite superior
Sexo	32,90	36,09	0,34	0,91	0,76	1,10

Tabla 83. Incidencia acumulada de recidiva según sexo.

EDAD

El test para la tendencia de la odds según las diferentes edades fue significativo con una $p=0,01$ indicando que a medida que aumenta la edad existe menor riesgo de presentar recidivas de anafilaxia (Tabla 84 y Figura 43).

Edad escalones de 10	Casos	Controles	Odds	IC 95% límite inferior	IC 95% límite superior
0-	29,00	28,00	1,04	0,62	1,74
10-	13,00	30,00	0,43	0,23	0,83
20-	39,00	70,00	0,56	0,38	0,82
30-	63,00	88,00	0,72	0,52	0,99
40-	47,00	110,00	0,43	0,30	0,60
50-	54,00	106,00	0,51	0,37	0,71
60-	40,00	91,00	0,44	0,30	0,64
70-	18,00	39,00	0,46	0,26	0,81
80-	4,00	12,00	0,33	0,11	1,03

Test de homogeneidad (igualdad de odds). $P=0,01$

Tabla 84. Test para la tendencia de odds según las diferentes edades.

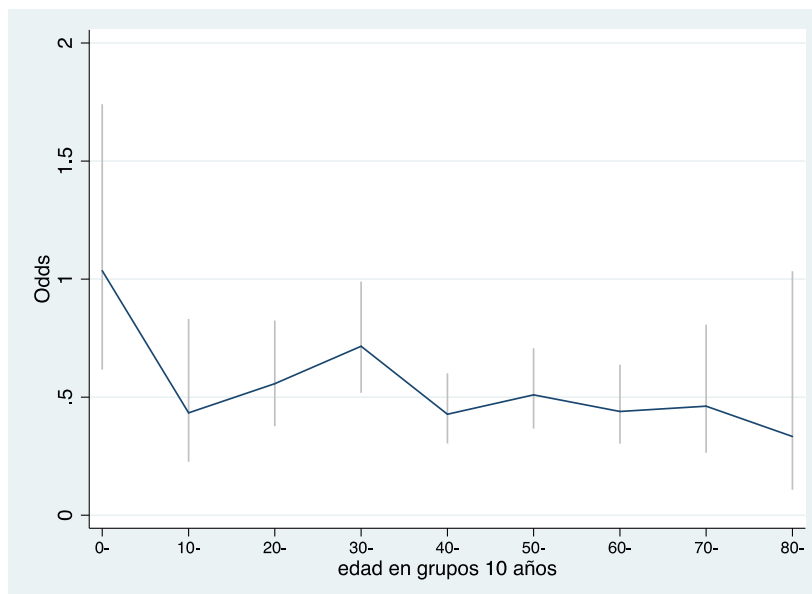


Figura 43. Representación gráfica del test de tendencia de odds según las diferentes edades.

Mediante la prueba estadística de Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) igualmente se puede observar que los pacientes que no presentaron recidiva tienen una mediana de edad mayor que los que si la presentaron (Tabla 85).

Edad	IC 25%	Mediana	IC 75%	P
Si Recidiva	28,93	41,64	57,73	0,02
No Recidiva	31,62	46,98	59,66	

Tabla 85. Prueba estadística Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney).

5.7.2 Variables clínicas

ETIOLOGÍA ANAFILAXIA

En relación con la etiología de la anafilaxia, mediante el test de homogeneidad de los odds se puede observar que no todos los subtipos de anafilaxia recidivan con la misma frecuencia ($p < 0,0001$). Los subtipos de anafilaxia que presentan más riesgo de tener recidivas son la anafilaxia por látex (Odds 7), la anafilaxia por otras causas (Odds 1,50) y la anafilaxia por dos causas no atópicas (Odds 1,00) (Tabla 86).

Etiología anafilaxia	Casos	Controles	Odds	IC 95% límite inferior	IC 95% límite superior
Alimentos	105,00	123,00	0,85	0,66	1,11
Fármacos	105,00	302,00	0,35	0,28	0,43
Ejercicio	5,00	7,00	0,71	0,23	2,25
Echinococcus	1,00	0,00			
Anisakis	29,00	73,00	0,40	0,26	0,61
Látex	7,00	1,00	7,00	0,86	56,89
Himenópteros	11,00	19,00	0,58	0,28	1,22
Idiopática	33,00	38,00	0,87	0,54	1,38
Otras causas	3,00	2,00	1,50	0,25	8,98
Afx dos causas atópicas	7,00	10,00	0,70	0,27	1,84
Afx dos causas no atópicas	3,00	3,00	1,00	0,20	4,95

Test de homogeneidad (igualdad de odds). $P < 0,0001$

Tabla 86. Test de homogeneidad de los odds.

SEVERIDAD DE ANAFILAXIA

Se observó que el grado de severidad de la anafilaxia no influye en el aumento de frecuencia de recidiva (Tabla 87).

En nuestro estudio la presencia en los pacientes de cofactores descritos como asociados a severidad de anafilaxia no supuso un riesgo para presentar aumento de severidad de recidivas (Tabla 88).

Severidad anafilaxia	Casos	Controles	Odds	IC 95% límite inferior	IC 95% límite superior
Leve	17,00	46,00	0,37	0,21	0,64
Moderada	231,00	423,00	0,55	0,47	0,64
Grave	61,00	108,00	0,56	0,41	0,77

Test de homogeneidad (igualdad de odds). P= 0,32

Tabla 87. Frecuencia de recidiva según severidad de la anafilaxia.

Cofactores	Casos	Controles	Odds	IC95% límite inferior	IC95% límite superior
Ausencia	282,00	529,00	0,53	0,46	0,62
Beta-bloqueante	1,00	1,00	1,00	0,06	15,99
IECA	1,00	6,00	0,17	0,02	1,38
Otros	1,00	0,00			
Beta-bloq+IECA	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00

Test de homogeneidad (igualdad de odds). P=0,42

Tabla 88. Frecuencia de recidiva según presencia de cofactores relacionados con la severidad de la anafilaxia.

ANTECEDENTES PERSONALES

En nuestra serie la presencia de asma o de rinitis no favorecen la presencia de recidivas (Tablas 89 y 90).

Sin embargo el tener antecedentes de alergia a alimentos, dermatitis atópica o antecedentes de atopía constituyen factores asociados a la aparición de futuras recidivas (Tabla 91).

Antecedentes asma	Casos	Controles	Odds	IC95%límite inferior	IC95%límite superior
Asma alérgica	46,00	80,00	0,58	0,40	0,83
Ausencia de asma	242,00	459,00	0,53	0,45	0,62
Asma no alérgica	21,00	39,00	0,54	0,32	0,92

Test de homogeneidad (igualdad de odds). $P=0,91$

Tabla 89. Frecuencia de recidiva según presencia de asma.

Antecedentes rinitis	Casos	Controles	Odds	IC95%límite inferior	IC95%límite superior
Rinitis alérgica	69,00	109,00	0,63	0,47	0,86
Ausencia de rinitis	229,00	436,00	0,53	0,45	0,62
Rinitis no alérgica	11,00	33,00	0,33	0,17	0,66

Test de homogeneidad (igualdad de odds). : $P=0,21$

Tabla 90. Frecuencia de recidiva según presencia de rinitis.

Otros Anteced. Personales	Si %	No %	P	RR	IC95% límite inf	IC95% límite sup
AP alergia alimentos	9,06	5,02	0,02	1,45	1,10	1,92
AP alergia fármacos	4,85	3,46	0,31	1,24	0,84	1,84
AP dermatitis atópica	4,85	1,73	0,01	1,76	1,26	2,45
AP atopia	31,72	24,91	0,03	1,24	1,03	1,49
AP enf. cardiológica	13,27	17,47	0,10	0,80	0,61	1,06
AP enf. respiratoria	27,18	24,39	0,36	1,10	0,90	1,34

Tabla 91. Frecuencia de recidiva según antecedentes personales.

Finalmente la presencia de urticaria no es un factor asociado a la aparición de recidivas de anafilaxia (Tabla 92).

Antecedentes urticaria	Casos	Controles	Odds	IC95%límite inf	IC95%límite sup
Urticaria aguda	23,00	24,00	0,96	0,54	169783,00
Ausencia urticaria	276,00	535,00	0,52	0,45	0,60
Urticaria crónica	10,00	19,00	0,53	0,24	1,13

Test de homogeneidad (igualdad de odds). : $P=0,21$

Tabla 92. Frecuencia de recidiva según presencia de urticaria.

FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA SEGÚN MANEJO EN CONSULTA DE ALERGIA

En relación a los tratamientos prescritos en la Unidad de Alergia se puede observar que entre los pacientes con recidivas de anafilaxia existió mayor tendencia a prescribir adrenalina auto-inyectable, y que esta tendencia es mayor en las anafilaxias más graves (Tabla 93). Sin embargo no existe mayor probabilidad de dar consejos de evitación entre los pacientes en los que sus anafilaxias recidivan o no (Tabla 93).

No se analizó la prescripción de pre-tratamiento previo a una exposición futura (por ejemplo contrastes yodados), porque no se tenía datos sobre el número de orden de los episodios de anafilaxia (primero o posteriores episodios) en que fue hecha esta prescripción.

Prescripciones	P	RR	IC95% lím inf	IC95% lím sup
Adrenalina auto-inyectable en anafilaxias leves	0,0002	1,56	1,26	1,92
Adrenalina auto-inyectable en anafilaxias moderadas	0,0048	1,49	1,16	1,92
Adrenalina auto-inyectable en anafilaxias graves	0,0028	2,00	1,32	3,04
Consejos de evitación	0,1547	0,77	0,54	1,08

Tabla 93. Prescripciones y consejos de evitación según severidad de anafilaxias.

5.8 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En todos los análisis la variable desenlace fue la recidiva debido al mismo subtipo de anafilaxia.

5.8.1 Análisis de la primera recidiva mediante Regresión de Cox

Realizamos un primer análisis mediante regresión de Cox en el que se incluyeron tanto **los desenlaces fiables como los no fiables** (Tabla 94). Como hemos descrito con anterioridad en el análisis de fiabilidad realizado entre las fechas de la primera recidiva referidas por el paciente en el cuestionario y las fechas que constaban en la historia clínica, hemos considerado arbitrariamente episodios de primera recidiva fiables aquellos que

ocurrieron con una diferencia de 2 años o menos con respecto a los referidos en la historia clínica. Igualmente, como expusimos en la sección de resultados, observamos que el 80% de los datos fiables se acumulaban en los que el primer episodio según la historia clínica había sucedido en el año 2000 o posteriores. Por tanto el análisis de los datos fiables incluyeron a los pacientes cuyo primer episodio de anafilaxia fue en el año 2000 o posterior y el análisis de los datos no fiables fueron los pacientes cuyo primer episodio fue previo al año 2000.

En el modelo de Cox con todos los datos, ajustado por edad, sexo y atopía (Tabla 94), observamos que las anafilaxias con menor probabilidad de recidiva fueron las causadas por fármacos y por anisakis, con respecto a la anafilaxia alimentaria que sirvió de referencia. Sin embargo la existencia de atopía o de alergia a alimentos no influyeron en la probabilidad de presentar o no recidiva, como tampoco la edad o el sexo de los pacientes.

Edad	Hazard Ratio no ajustado	P>z	Hazard Ratio ajustado	P>z	IC 95% Lím inf	IC 95% Lím sup
10 a 19	0,82	0,442	0,97	0 ,889	0,60	1,57
19 a 39	0,95	0,8	1,29	0 ,208	0,87	1,91
40 a 59	0,73	0,12	1,06	0 ,800	0,69	1,63
60 o más	0,98	0,95	1,42	0 ,240	0,79	2,57
Sexo						
Varón	0,91	0,44	0,82	0 ,119	0,64	1,05
Antecedentes Personales						
Atopía	1,29	0,04	0,92	0 ,601	0,68	1,25
Alergia alimentos	1,61	0,02	1,17	0 ,526	0,73	1,87
Subtipo anafilaxia						
Fármacos	0,42	0 ,000	0,38	<0 ,001	0,27	0,52
Ejercicio	1,15	0 ,767	1,21	0 ,686	0,48	3,02
Echinococcus	9 ,06e-15	1,000	3 ,24e-14	1,000	0,00	
Anisakis	0,65	0 ,042	0,58	0 ,021	0,36	0,92
Látex	1,56	0 ,258	1,34	0 ,479	0,60	3,01
Himenópteros	0,67	0 ,254	0,63	0 ,204	0,31	1,28
Idiopática	1,12	0 ,561	0,95	0 ,825	0,62	1,46
Otras causas	1,02	0 ,974	0,88	0 ,863	0,21	3,64
Afx dos causas atópicas	0,91	0 ,803	0,86	0 ,699	0,39	1,87
Afx dos causas no atópicas	1,14	0 ,792	1,47	0 ,465	0,53	4,09

Número de observaciones: 844, Prob > $\chi^2 = <0,001$

Tabla 94. Análisis de la primera recidiva mediante regresión de Cox incluyendo desenlaces fiables y no fiables con datos ajustados y no ajustados.

Posteriormente realizamos un estudio de sensibilidad analizando por separado los desenlaces fiables y no fiables.

En el análisis de los **desenlaces no fiables (primer episodio antes de 2000)** pudimos observar también que el subtipo de anafilaxia con menor probabilidad de recidiva era la anafilaxia por fármacos. Además el subgrupo de edad de 19 a 39 años presentó mayor probabilidad de recidiva (Tabla 95).

Edad	Hazard Ratio no ajustado	P>z	Hazard Ratio ajustado	P>z	IC 95% Lím inf	IC 95% Lím sup
10 a 19	1,48	0,37	1,70	0,197	0,76	3,81
19 a 39	1,74	0,11	2,37	0,022	1,13	4,94
40 a 59	1,16	0,39	1,41	0,404	0,63	3,12
60 o más	1,74	1	2,15	0,351	0,43	1,07
Sexo						
Varón	0,75	0,16	0,70	0,114	0,46	10,88
Antecedentes Personales						
Atopia	1,14	0,54	0,73	0,285	0,41	1,30
Alergia alimentos	2,08	0,022	2,04	0,066	0,95	4,35
Subtipo Anafilaxia						
Fármacos	0,51	0,003	0,38	0,001	0,22	0,66
Ejercicio	3,68e-14	1,00	4,31e-15	1,00	0,00	,
Echinococcus	1,05e-14	1,00	3,04e-15	1,00	0,00	,
Anisakis	0,61	0,418	0,43	0,183	0,12	1,49
Látex	2,26	0,126	1,92	0,271	0,60	6,17
Himenópteros	0,40	0,204	0,38	0,198	0,09	1,66
Idiopática	1,48	0,255	0,97	0,933	0,46	2,04
Otras causas	5,14	0,110	3,88	0,198	0,49	30,60
Afx dos causas atópicas	0,74	0,679	0,57	0,443	0,13	2,42
Afx dos causas no atópicas	1,31	0,789	9,50	0,035	1,17	77,17

Número de observaciones: 321, Prob > $\chi^2 = <0,0001$

Tabla 95. Análisis de la primera recidiva mediante regresión de Cox incluyendo desenlaces no fiables con datos ajustados y no ajustados.

En el análisis de los **desenlaces fiables** (Tabla 96) se observó de nuevo que la anafilaxia por fármacos junto a la anafilaxia por anisakis eran los subtipos que presentaban menor probabilidad de recidiva. La edad, el sexo o los antecedentes personales atópicos no influyeron en la probabilidad de presentar o no recidiva.

Como conclusión del estudio de sensibilidad podríamos decir que la anafilaxia por fármacos se mantiene en todos los análisis realizados como el subtipo de anafilaxia que

tiene menor probabilidad de recidiva, mientras que las recidivas de anafilaxia por anisakis también mostraron menor probabilidad de recidiva de anafilaxia en el análisis de Cox de todos los datos y en el análisis de los datos fiables. La edad, el sexo o los antecedentes personales no influyen en la probabilidad de presentar recidiva o no en todos los estudios salvo algún grupo de edad en el análisis de los datos no fiables.

Edad	Hazard Ratio no ajustado	P>z	Hazard Ratio ajustado	P>z	IC 95% Lím inf	IC 95% Lím sup
10 a 19	0,71	0,27	0,83	0 ,575	0,43	1,60
19 a 39	0,6	0,02	0,77	0 ,278	0,47	1,24
40 a 59	0,51	0,003	0,78	0 ,352	0,45	1,32
60 o más	0,5	0,02	0,74	0 ,378	0,38	1,45
Sexo						
Varón	0,97	0,84	0,83	0 ,242	0,61	1,13
Antecedentes Personales						
Atopia	1,38	0,04	1,02	0 ,924	0,70	1,48
Alergia alimentos	1,55	0,12	1,00	0 ,990	0,53	1,88
Subtipos anafilaxia						
Fármacos	0,43	<0 ,0001	0,46	<0 ,001	0,30	0,71
Ejercicio	1,07	0 ,892	1,10	0 ,853	0,42	0,29
Echinococcus						
Anisakis	0,46	0 ,001	0,52	0 ,015	0,31	0,88
Látex	1,41	0 ,563	1,59	0 ,458	0,47	5,39
Himenópteros	1,04	0 ,927	1,20	0 ,663	0,53	2,74
Idiopática	0,92	0 ,744	0,95	0 ,843	0,56	1,62
Otras causas	0,38	0 ,332	0,40	0 ,374	0,05	2,98
Afx dos causas atópicas	1,14	0 ,771	1,28	0 ,601	0,51	3,23
Afx dos causas no atópicas	0,92	0 ,888	0,98	0 ,977	0,30	3,25

Número de observaciones: 523, Prob > $\chi^2 = 0,007$

Tabla 96. Análisis de la primera recidiva mediante regresión de Cox incluyendo desenlaces fiables con datos ajustados y no ajustados.

5.8.2 Análisis de las recurrencias anuales simples de anafilaxia mediante Regresión de Poisson.

Este análisis se realizó para valorar los aspectos cuantitativos del estudio: es decir, no solo es necesario estudiar quien recurre o no recurre, sino el número de veces que recurre. En el análisis ajustado pudimos observar que la anafilaxia por látex fue la que con más frecuencia presentó recidivas mientras que las anafilaxias por fármacos, anisakis, himenópteros y la idiopática, presentaron menor probabilidad de recidiva (Tabla 97).

En relación a la edad (Tabla 97) el grupo que presentó mayor probabilidad de recidiva fue el de 19 a 39 mientras que el subgrupo de 40 a 59 años presentó menor probabilidad de recidiva. En relación al sexo (Tabla 97), los varones presentaron menor probabilidad de recidiva.

Edad	IRR no ajustado	P>z	IRR ajustado	P>z	IC 95% Lím inf	IC 95% Lím sup
10 a 19	0,68	0,0670	0,94	0,753	0,62	1,42
19 a 39	0,99	0,9320	1,55	0,009	1,11	2,15
40 a 59	0,42	<0,0001	0,62	0,023	0,41	0,94
60 o más	0,84	0,4940	1,23	0,451	0,71	2,13
Sexo						
Varón	0,08	0,005	0,63	<0,001	0,50	0,79
Antecedentes Personales						
Atopia	1,22	0,09	0,92	0,706	0,59	1,43
Alergia alimentos	1,43	0,077	0,82	0,171	0,62	1,09
Subtipos anafilaxia						
Fármacos	0,35	<0,0001	0,26	<0,0001	0,195	0,35
Ejercicio	4,23E-07	0,9840	0,00	0,988	0,00	
Echinococcus						
Anisakis	0,33	<0,0001	0,30	<0,0001	0,173	0,51
Látex	2,04	0,0070	2,00	0,016	1,14	3,50
Himenópteros	0,44	0,0170	0,43	0,02	0,215	0,86
Idiopática	0,64	0,0350	0,46	0,0010	0,299	0,72
Otras causas	4,41E-07	0,9910	0,00	0,99	0,000	
Afx dos causas atópicas	1,12	0,6710	0,87	0,615	0,50	1,50
Afx dos causas no atópicas	0,45	0,2670	0,69	0,613	0,17	2,85
Seguimiento						
Tº seguimiento desde 1º episodio hasta 31/12/2008						

Número de agrupaciones de observaciones: 114, Prob > $\chi^2 = < 0,001$

Tabla 97. Analisis de las recurrencias anuales simples de anafilaxia mediante Regresión de Poisson con datos ajustados y no ajustados.

En el análisis de residuos objetivamos que el 7,89% de los datos agrupados sus valores se encontraban 2 desviaciones estándar por encima de las diferencias entre tasas reales y predichas de recurrencia. Cuando analizamos los casos referidos no encontramos grandes diferencias en relación al subtipo de anafilaxia, edad o sexo en las proporciones de estos ítems entre estos pacientes y los pacientes de la serie total (Tablas 98, 99, 100) (Figura 44). Es decir no encontramos un perfil típico para los grupos de pacientes que el modelo no predecía bien.

Subtipo anafilaxia	Casos de anafilaxia >2 d.e			Todos los casos de anafilaxia		
	Frecuencia	%	Acumulado	Frecuencia	%	Acumulado
Alimentos	1	11,11	11,11	26	21,49	21,49
Fármacos	2	22,22	33,33	26	21,49	42,98
Ejercicio				6	4,96	47,93
Anisakis	1	11,11	44,44	13	10,74	58,68
Látex	1	11,11	55,56	5	4,13	62,81
Himenópteros	1	11,11	66,67	9	7,44	70,25
Idiopática	1	11,11	77,78	18	14,88	85,12

Tabla 98. Análisis de residuos según subtipo de anafilaxia.

Edad	Casos de anafilaxia >2 d.e			Todos los casos de anafilaxia		
	Frecuencia	%	Acumulado	Frecuencia	%	Acumulado
0-9	1	11,11	11,11	17	14,91	14,91
10-19	1	11,11	22,22	22	19,30	34,21
20-39	3	33,33	55,56	35	30,70	64,91
40-59	2	22,22	77,78	25	21,93	86,84
60 o más	2	22,22	100,00	15	13,16	100,00

Tabla 99. Análisis de residuos según edad.

Sexo	N	%	Acumulado
Todas las mujeres	62	51,6700	51,67
con residuos mayores de 2 d.e.	4	44,4400	44,44

Tabla 100. Análisis de residuos según sexo.

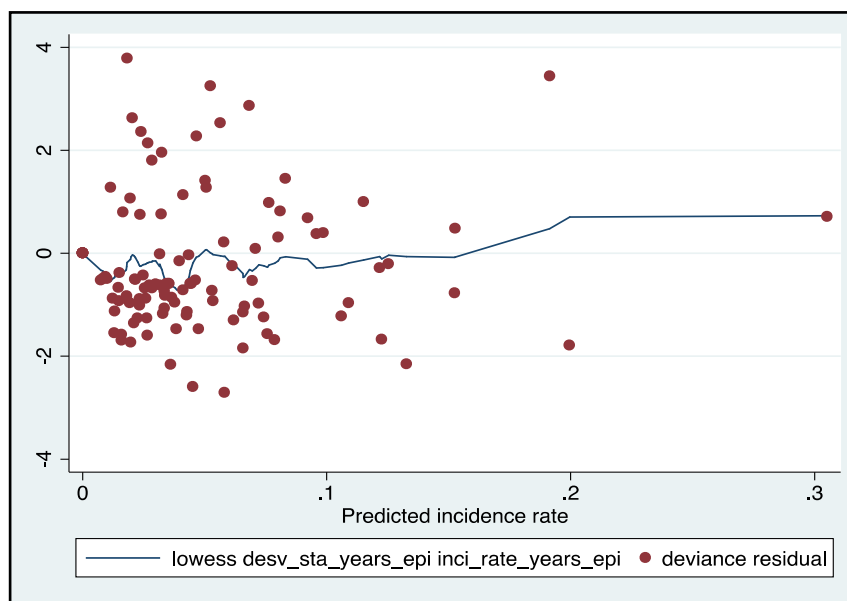


Figura 44. Análisis de residuos del modelo de Poisson.

5.8.3 Regresión Logística Ordinal

También este análisis se realizó para valorar los aspectos cuantitativos del estudio pero usando incidencias acumuladas y con pacientes con datos fiables. El estudio se limitó a los datos obtenidos de aquellos pacientes con un seguimiento parecido y que al mismo tiempo asegurase un número de pacientes suficiente para poder asegurar potencia al estudio. Estos 2 requisitos se cumplían con los pacientes con seguimiento de 4-5 años (primer episodio a partir de 2004-2005). Por otra parte, entre los años 2000 a 2006 se acumulan el 80% de los pacientes considerados como pacientes con fechas de primera recidiva fiables, tal como se definió en la parte de fiabilidad del cuestionario de la Sección de Métodos.

En este modelo la variable dependiente fueron los cuartiles del número de episodios de recurrencia de anafilaxia informados por los pacientes en el cuestionario del estudio. Se observó en el modelo ajustado que había una mayor probabilidad de recidiva en los pacientes con antecedentes de atopia (Tabla 101). Por otra parte en relación a los subtipos de anafilaxia fue la anafilaxia producida por fármacos la que presentó menor probabilidad de recidiva (Tabla 101).

En el **estudio post-estimación** realizado en relación a la probabilidad de presentar 1 o más recidivas pudimos observar que en general la probabilidad de presentar 0 recidivas es alta para todos los subtipos de anafilaxia, pero sobre todo para la anafilaxia por fármacos y por anisakis. Cuando se ve la probabilidad de presentar 1 ó más recidivas de anafilaxia, esta es menor que la probabilidad de 0 recidivas, aunque se invierte el orden siendo en este caso las probabilidades de presentar 1 o más recidivas menores para las anafilaxias por anisakis y medicamentos (Tabla 102 y Figura 45).

Edad	Odds Ratio no ajustado	P<z	Odds Ratio ajustado	P>z	IC 95% lím inf	IC 95% lím sup
10 a 19	0,83	0,740	1,09	0,896	0,29	4,06
19 a 39	0,99	0,980	1,57	0,402	0,55	4,47
40 a 59	0,58	0,200	0,97	0,953	0,32	2,89
60 o más	0,34	0,048	0,47	0,276	0,12	1,84
Sexo						
Varón	0,78	0,370	0,66	0,175	0,36	1,20
Antecedentes Personales						
Atopia	2,19	0,014	2,10	0,048	1,01	4,37
Alergia alimentaria	0,600	0,530	0,22	0,089	0,04	1,26
Subtipo Anafilaxia						
Fármacos	0,36	0,005	0,33	0,016	0,14	0,81
Ejercicio	1,37	0,705	0,99	0,996	0,16	6,11
Echinococcus						
Anisakis	0,46	0,10	0,52	0,255	0,17	1,60
Látex	1,89	0,980	2,56	0,996	0,00	,
Himenópteros	0,75	0,760	1,08	0,940	0,15	8,01
Idiopática	0,89	0,780	0,68	0,470	0,24	1,93
Otras causas						
Afx dos causas atópicas	2,21	0,470	0,86	0,892	0,09	8,13
Afx dos causas no atópicas	2,21	0,470	4,39	0,220	0,41	46,59
Corte 1			0,01		-0,88	0,90
Corte 2			1,06		0,16	1,96
Corte 3			1,87		0,92	2,81

Número de observaciones 222, Prob >chi2=0,005

Tabla 101. Análisis de recidivas según sexo, edad, antecedentes personales y subtipos de anafilaxia mediante método de Regresión Logística Ordinal con datos ajustados y no ajustados.

	Probabilidad 0 episodios	Probabilidad 1 episodios	Probabilidad 2-3 episodios	Probabilidad > 4 episodios
Subtipos Anafilaxia	0	1	2	3
Alimentos	0,51	0,22	0,12	0,14
Fármacos	0,74	0,15	0,06	0,05
Ejercicio	0,41	0,23	0,15	0,21
Anisakis	0,69	0,17	0,07	0,07
Himenópteros	0,58	0,22	0,10	0,10
Idiopática	0,56	0,22	0,11	0,12
Afx dos causas atópicas	0,36	0,25	0,16	0,22
Afx dos causas no atópicas	0,31	0,25	0,18	0,26

Tabla 102. Estudio post-estimación.

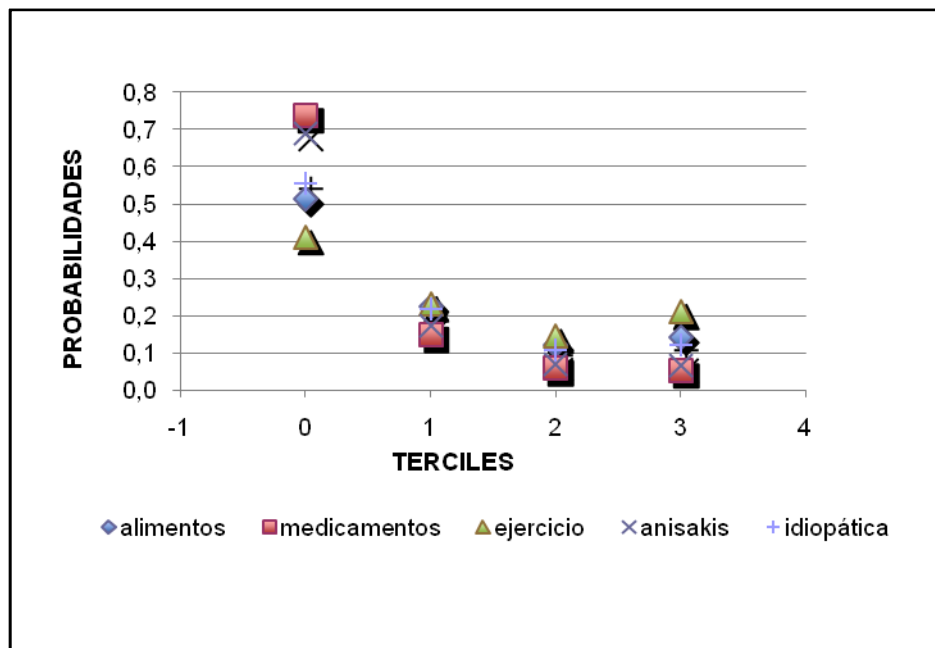


Figura 45. Estudio post-estimación.

5.8.4 Comparación de resultados según los diferentes análisis realizados

Observamos que en todos los análisis *el subtipo de anafilaxia* con menor probabilidad de recidiva fue la anafilaxia por fármacos. La anafilaxia por anisakis también presentó menor probabilidad de recidiva en tres de los análisis (el análisis de la Regresión de Cox con datos fiables y no fiables, en la Regresión de Cox con datos fiables y en la Regresión de Poisson con recidivas simples anuales). Sólo en el análisis de la Regresión de Poisson la anafilaxia por himenópteros y la idiopática presentaron menor probabilidad de recidiva, mientras que la anafilaxia por látex presentó mayor riesgo de recidiva en el mismo modelo (Tabla 103).

En relación a la presencia de *antecedentes de enfermedades atópicas* se obtienen resultados discordantes ya que solo en la Regesión Logística Ordinal sería un factor de riesgo (Tabla 103).

En la variable **género** sólo en la Regresión de Poisson el ser varón aparece como factor protector de las recidivas de las anafilaxias (Tabla 103).

En relación a la **edad** sólo en la Regresión de Poisson el grupo de edad de 19 a 39 años presentó mayor probabilidad de recidiva, mientras que en el mismo modelo el grupo de 40 a 59 años presentó menor probabilidad de recidiva en la regresión ordinal (Tabla 103).

	Cox 1ª recidiva desenlaces fiables y no fiables		Cox 1ª recidiva desenlaces fiables		Poisson recurrencias anuales simples		R. log ord seguimiento 4-5 años terciles	
	Hazard Ratio ajustado	P>z	Hazard Ratio ajustado	P>z	IRR ajustado	P>z	Odds Ratio ajustado	P>z
Edad								
10 a 19	0,97	0 ,889	0,83	0 ,575	0,94	0,753	1,09	0,896
19 a 39	1,29	0 ,208	0,77	0 ,278	1,55	0,009	1,57	0,402
40 a 59	1,06	0 ,800	0,78	0 ,352	0,62	0,023	0,97	0,953
60 o más	1,42	0 ,240	0,74	0 ,378	1,23	0,451	0,47	0,276
Sexo								
Varón	0,82	0,119	0,83	0,242	0,63	<0,0001	0,66	0,175
Antecedentes Personales								
Atopia	0,92	0,601	1,02	0,924	0,92	0,706	2,10	0,048
Alergia alimentos	1,17	0,526	1,00	0,990	0,82	0,171	0,22	0,089
Subtipos								
Fármacos	0,38	0 ,000	0,46	0 ,000	0,26	<0,0001	0,33	0,016
Ejercicio	1,21	0 ,686	1,10	0 ,853	0,00	0,988	0,99	0,996
Equinococcus	3 ,24e-14	1,000						
Anisakis	0,58	0 ,021	0,52	0 ,015	0,30	<0,0001	0,52	0,255
Látex	1,34	0 ,479	1,59	0 ,458	2,00	0,016	2,56	0,996
Himenópteros	0,63	0 ,204	1,20	0 ,663	0,43	0,02	107972,00	0,940
Idiopática	0,95	0 ,825	0,95	0 ,843	0,46	0,0010	0,68	0,470
Otras causas	0,88	0 ,863	0,40	0 ,374	0,00	0,99		
Afx dos causas atópicas	0,86	0 ,699	1,28	0 ,601	0,87	0,615	0,86	0,892
Afx dos causas no atópicas	1,47	0 ,465	0,98	0 ,977	0,69	0,613	4,39	0,220
Totales	844		523		812		222	

Tabla 103. Comparación de resultados según los diferentes análisis realizados.

6. DISCUSIÓN



6.1 PRINCIPALES RESULTADOS DE NUESTRO ESTUDIO A DESTACAR

En nuestro estudio *la tasa de incidencia de la primera recurrencia de anafilaxia* fue de 3,2 primeras recurrencias por 100 pacientes-año (IC 95% 2,83-3,63). Por otra parte *la tasa de recurrencia simple anual total* fue de 4,48 recurrencias por 100 pacientes-año (IC 95% 4,06-4,95).

La incidencia acumulada de recidiva en un grupo de pacientes con un período de seguimiento similar y con datos fiables fue: por el mismo subtipo de anafilaxia de un 26,17% de los casos, por reactividad cruzada de alergenos de un 24,4% y por el mismo alergeno de un 17,71%.

En relación a los *factores asociados a la presencia de recidiva de anafilaxia*, en los diferentes análisis multivariantes realizados, con las diferentes variables configuradas para estudiar la recidiva de anafilaxia y ajustados por edad, antecedentes de atopia y alergia alimentaria, pudimos objetivar que las anafilaxias con menor posibilidad de presentar recidivas fueron la anafilaxia por fármacos en todos los modelos acuñados, y la anafilaxia por anisakis en 3 de los 5 modelos utilizados. El resto de variables (edad, género, enfermedades atópicas) mostraron hallazgos no consistentes, debido a la falta de reproductibilidad en la mayoría de los modelos construidos.

Discutiremos estos hallazgos a continuación, comenzando por el análisis de la validez de la herramienta utilizada en este estudio.

6.2 ANÁLISIS DE LA VALIDEZ DEL CUESTIONARIO

Cuando se analizó *la validez interna del cuestionario* no se encontraron diferencias significativas de edad, sexo, etiología o severidad de la anafilaxia entre los pacientes que respondieron y los que no respondieron al cuestionario. Únicamente se objetivó que contestaron más los pacientes que habían sido vistos en la Consulta de Alergia, los que presentaban antecedentes de enfermedad dermatológica, aquellos pacientes a los que no se

les había prescrito un pre-tratamiento para futuras exposiciones a contrastes radiológicos y a los que se les había proporcionado medidas de evitación.

En relación a los pacientes que contestaron por carta o por teléfono tampoco se objetivaron diferencias significativas de sexo, edad, ni de severidad de la anafilaxia. Sin embargo, contestaron más por teléfono las anafilaxias producidas por medicamentos y los pacientes con antecedentes de urticaria crónica. Por el contrario, contestaron más por carta aquellos pacientes a los que se les prescribió adrenalina auto-inyectable y los que habían presentado recidivas de anafilaxia.

De las diferencias objetivadas en el análisis de la validez interna del cuestionario podemos decir que los pacientes que han respondido más o lo han hecho a través del cuestionario domiciliario parecen ser los pacientes más motivados, los que tienen mayor conocimiento de su enfermedad o los que mantienen una actitud vigilante sobre la evolución de su enfermedad, es decir, aquellos pacientes que han pasado por la Consulta de Alergia, a los que se les ha pautado adrenalina auto-inyectable o dado medidas de evitación, o los que han presentado recidivas.

Por el contrario, los pacientes que han respondido menos o lo han hecho en el segundo intento de comunicación con ellos vía telefónica, parecen ser los pacientes menos motivados, quizás debido al hecho de no haber sido vistos en la Consulta de Alergia o porque han presentado anafilaxias con menos recidivas como es el caso de la anafilaxia por medicamentos.

Por lo tanto, si sólo hubiésemos realizado la encuesta domiciliaria por correo convencional podríamos haber seleccionado a los pacientes más motivados y presentar unos datos de incidencia de recurrencia de anafilaxia mayores. Sin embargo, tras comprobar los efectos sobre los resultados de haber realizado de forma secuencial la encuesta domiciliaria por correo convencional y la entrevista telefónica, nos hace pensar que hemos seguido una buena estrategia ya que nos ha permitido captar tanto a los pacientes motivados como a los no motivados y así evitar un sesgo de respuesta que pudiera haber sobreestimado la verdadera incidencia de la recidiva.

Para analizar *la validez externa del cuestionario* no pudimos contar con un “*gold standard*”, es decir, no tuvimos a nuestra disposición una pregunta de investigación, o una prueba diagnóstica, o un indicador serológico cuya respuesta permitiese establecer la presencia o no de recurrencia de anafilaxia. Por ello, realizamos un análisis comparativo entre los datos presentes en la historia clínica que disponíamos de estos pacientes en la Unidad de Alergia del HUFA y las respuestas obtenidas a través de los cuestionarios contestados por los pacientes. Tras esta comparación, observamos que no existieron diferencias entre las incidencias acumuladas de recurrencia de la anafilaxia obtenidas en el cuestionario y los datos de la historia clínica tanto cuando se analizaron las recurrencias del número total de anafilaxias, como las recurrencias entre mujeres y hombres, o las recurrencias entre los diferentes subtipos de anafilaxia. Sólo en la anafilaxia por látex hubo un menor porcentaje de recidiva cuando los datos fueron obtenidos de la historia clínica, pero hay que tener en cuenta que el número de anafilaxias por látex en las respuestas del cuestionario fue muy pequeño.

El tener la historia clínica como referencia tiene como ventaja principal que los datos existentes son de calidad y tienen la autoridad y la consistencia de que han sido recogidos e interpretados por un alergólogo, la máxima referencia que se puede conseguir cuando se utiliza un experto clínico en anafilaxia. Sin embargo, también estos datos procedentes de la historia clínica pueden estar afectados por varios sesgos: así puede haber un *sesgo de memoria del paciente* ya que éste puede no acordarse de todos los episodios de anafilaxia ocurridos o bien de las características de los mismos si éstos ocurrieron hace mucho tiempo. También puede haber en los datos de la historia clínica el efecto de intentar complacer al alergólogo por parte del paciente si aquel es muy insistente en conseguir datos muy concretos. Por otra parte en la historia clínica recogida en el HUFA se perderán aquellas recurrencias de anafilaxia que no han acudido a la Unidad de Alergia a contarlas (*sesgo de información*). De hecho el tiempo de seguimiento de los pacientes con la historia clínica fue la mitad que la de los pacientes que contestaron al cuestionario (datos no mostrados).

En el cuestionario domiciliario y en la entrevista telefónica puede haber influido de nuevo el *sesgo de memoria del paciente* en el mismo sentido que acabamos de comentar.

Como influye el *sesgo de memoria* en los datos aportados por los pacientes, se ilustra en la diferencia que encontramos en las fechas en los que los pacientes databan su primera recidiva según el cuestionario y lo recogido en la historia clínica del paciente, que fue de 3,61 años. No obstante, este mismo análisis permitió también establecer que era muy probable que los pacientes nos estuviesen refiriendo su primera recidiva y no su primer episodio de anafilaxia, ya que la diferencia entre la fecha de la 2ª recidiva por el cuestionario y la fecha de la 1ª recidiva por la historia clínica fue unas 3 veces más la diferencia entre primeras recidivas de anafilaxias detectadas en el cuestionario y la historia clínica.

Por otra parte el utilizar datos con fechas no fiables o alteradas por la memoria no influyó en los resultados de los factores de riesgo para la recurrencia de anafilaxia. En un análisis de sensibilidad del modelo de Cox de recurrencia de la primera recidiva de anafilaxia se observó que el modelo de pacientes con datos fiables y no fiables en conjunto y los modelos de pacientes con datos fiables y no fiables por separado ofrecían resultados similares: la anafilaxia por fármacos tenía menor posibilidad de recidiva de anafilaxia que la anafilaxia por alimentos.

Todo esto quiere decir que utilizar como referencia las historias clínicas disponibles de los pacientes que contestaron al cuestionario, tiene limitaciones claras por los sesgos que se han explicado, pero es la herramienta de la que disponemos y que tiene al menos la cualidad de que las interpretaciones son hechas por alergólogos clínicos con experiencia en el diagnóstico de enfermedades alérgicas.

Otra medida utilizada para el análisis de la *validez externa del cuestionario* fue la comparación en un estudio piloto de la valoración de la presencia o no de recidiva entre dos observadores (un “alergólogo encuestador / responsable” del paciente que dio el cuestionario al paciente y valoró con la historia clínica si había habido una recidiva de anafilaxia y otro “alergólogo investigador / valorador” que valoró el cuestionario completado por el paciente y estableció con los datos del cuestionario si el paciente había tenido recidiva de su anafilaxia). El *índice Kappa* de esta comparación fue de 0,43 (concordancia moderada), lo que indicaba que existía una concordancia moderada y asumible en la valoración de la presencia o no de recidiva entre los dos observadores que

realizaron el estudio piloto (“alergólogo encuestador / responsable” del paciente y “alergólogo investigador / valorador” del cuestionario).

El porcentaje de acuerdo entre los dos alergólogos fue del 73,08%, repartido de forma que en el 69,23% de los casos ambos alergólogos coincidieron en diagnosticar la presencia de recidiva y en un 84,61% de los casos coincidieron ambos observadores en diagnosticar la no existencia de recidiva.

Por lo comentado anteriormente, pensamos que la realización secuencial de encuesta domiciliaria y contacto telefónico fue una herramienta razonablemente buena para conocer la incidencia de la recurrencia de la anafilaxia, ya que como hemos visto permite captar tanto a los pacientes más motivados como a los menos motivados. Además, se ha obtenido una buena correlación con la historia clínica y un aceptable índice kappa cuando se compara el cuestionario con la valoración de un alergólogo sobre la presencia o no de recidiva hecha con herramientas clínicas exclusivamente. Sin embargo, encontramos que tanto la historia clínica como el cuestionario están afectados por el *sesgo de memoria del paciente*.

Por otra parte, este *sesgo de memoria* no ha sido estudiado en los estudios de recurrencia de anafilaxia^{52,54,57,58} que han sido realizados hasta ahora, lo que condiciona, en nuestra opinión, la validez de los datos aportados por los mismos.

6.3 CARACTERÍSTICAS DE NUESTRA COHORTE COMPARADA CON LA DE OTROS ESTUDIOS

Nuestra *cohorte* estuvo formada por 887 pacientes de los cuáles un 57,42% fueron mujeres y un 42,58% varones, siendo la edad media de 45,28 años. En relación a sus antecedentes personales encontramos que el 27,28% tenían antecedentes de enfermedades atópicas. En la mayoría de los pacientes el primer episodio de anafilaxia recordado e informado por el paciente no fue grave (80,92%) aunque en un alto porcentaje sí fue moderado (73,81%). Las dos causas principales desencadenantes del primer episodio de anafilaxia fueron los medicamentos (45,89%) y los alimentos (25,7%).

Con respecto a otros estudios, tanto nacionales como internacionales^{54,58,91-94} (Tabla 104), en los que se estudiaron pacientes con anafilaxia vistos en Consultas de Alergia al igual que en el nuestro, podemos decir que las características demográficas fueron similares con un predominio en general de las mujeres. Respecto a la edad media en 2 series fue alrededor de 45 años (**HUFA y Pérez-Francés y col⁹¹**), y en otras 4 series de 35 años (**Acero y col⁹²**, **Cosmes y col⁹³**, **Pumphrey y Stanworth⁹⁴**, **Webb y lieberman⁵⁴**) mientras que en una sólo serie los pacientes fueron algo más jóvenes con una edad media de 27 años (**Mullins⁵⁸**).

Existieron algunas diferencias en relación al porcentaje de pacientes atópicos siendo éste mayor en las series anglosajonas probablemente en concordancia con lo referido en la literatura sobre la mayor prevalencia de enfermedades atópicas en estas poblaciones (estudio ISAAC⁹⁵, Estudio ECRHS⁹⁶).

En relación con la etiología de la anafilaxia hubo concordancia con las series nacionales en las que las dos causas principales de la anafilaxia fueron los fármacos y alimentos excepto en la de **Pérez-Francés y col⁹¹** en la que la segunda causa fue la idiopática. Sin embargo, no hubo concordancia con las series internacionales en las que las dos principales causas fueron los alimentos y los himenópteros, excepto en la serie de **Webb y Lieberman⁵⁴** en la que el mayor porcentaje correspondió a la anafilaxia idiopática y en segundo lugar a los alimentos (este autor excluyó de su estudio la anafilaxia por la inyección de extractos alérgicos y las anafilaxias por himenópteros). Estas diferencias en la etiología de la anafilaxia pueden ser atribuibles a la diferente edad de los pacientes y a las diferentes exposiciones a las que están sometidos los pacientes en los diferentes ambientes donde viven y el nivel de complejidad de los hospitales de donde proceden las series.

En relación a la severidad de la anafilaxia únicamente se menciona la misma en 2 estudios: **Mullins⁵⁸** refiere que un 70% de los pacientes presentaron anafilaxias graves y **Pumphrey y Stanworth⁹⁴** refieren 2 anafilaxias fatales y que en un 40% las anafilaxias fueron graves (cuando se presentaron con síntomas como hipotensión, broncoespasmo o angioedema).

Por lo tanto, si comparamos nuestra cohorte con la del estudio de **Mullins**⁵⁸, que es el estudio que más se parece al nuestro por a las estrategias seguidas para el estudio de la recidiva de la anafilaxia, podemos decir que en nuestros pacientes existe un ligero predominio de mujeres (57,42% vs 48%), la edad media de los mismos fue superior (45,28 años vs 27,4%), existió un menor porcentaje de pacientes atópicos (27,28% vs 73%), las causas responsables de los primeros episodios de anafilaxia fueron diferentes (fármacos y alimentos vs alimentos e himenópteros), y existieron diferentes gravedades en la presentación de de los episodios (19,8% episodios graves vs 70%). Pensamos que estas diferencias en las características de los pacientes entre las 2 series puede explicar alguna de las diferencias en los resultados que hemos encontrado entre nuestra cohorte y la de **Mullins**⁵⁸, todo lo cual lo discutiremos más adelante.

	Nº pacientes	Mujeres %	Hombres %	Edad media	Antecedentes atópicos %	Etiología anafilaxia
HUFA	887	57,42	42,58	45,28	27,28	. 45,89% fármacos . 25,7 % alimentos
SERIES NACIONALES						
Pérez-Francés ⁹¹ 1995. Albacete	182	54,9	45,1	44,5		. 42,3% fármacos . 33% idiopáticas
Acero ⁹² 1999 Pamplona	274	50,7	49,3	34,4	25,2	. 46,7% fármacos . 22,6% alimentos
Cosmes ⁹³ 2002 Cáceres	58	55,2	44	35,6		. 62% fármacos . 24,1% alimentos
SERIES INTERNACIONALES						
Pumphrey ⁹⁴ 1996. R.Unido	172	50	50	34,7	59	. 59,8% alimentos . 16,2% himenópteros
Mullins ⁵⁴ 2003 Australia	432	48	52	27,4	73	. 60,9% alimentos . 20,4% himenópteros
Webb ⁵⁸ 2006 USA	601	62	38	37	37	. 59% idiopática . 11% fármacos

Tabla 104. Comparación de las características de las cohortes estudiadas en diversos estudios nacionales e internacionales.

6.4 NÚMERO DE RECIDIVAS

La mayoría de los pacientes de nuestro estudio presentaron más de 1 recidiva (84,54%), con un descenso gradual de los porcentajes según aumentaba el número de recidivas, y con solo un 11,05% de los pacientes teniendo 4 o más recurrencias y solo un 6,09% de los pacientes teniendo más de 7 recidivas.

El número de recidivas por cada paciente no ha sido analizado exhaustivamente en todo los estudios. **Cianferoni y col**⁵² en su estudio informa que de los 14 niños de su estudio que experimentaron recidiva, 10 tuvieron una única recidiva, 2 tuvieron 2 recidivas, 1 tuvo 3 recidivas y otro presentó 4 recidivas. Es decir sólo un 28,57% tuvieron más de 1 recidiva. La duración media de seguimiento fue de 7 años.

En la serie de **Mullins**⁵⁸, de aquellos pacientes que sufrieron recidivas, 45 experimentaron una sola recurrencia, 34 tuvieron 2 episodios, 19 pacientes experimentaron 3 y 32 tuvieron más de 3 recurrencias. Es decir un 65,38% tuvieron más de 1 recurrencia. En este estudio el seguimiento fue realizado entre 1995 a 2000, siendo la duración máxima de seguimiento de 5,5 años.

En el estudio de **Decker y col**⁴⁸ de los 211 pacientes con anafilaxia de la serie 45 (21,3%) tuvieron 1 recidiva y 11 (5,2%) tuvieron 2 recidivas. Los pacientes de esta cohorte fueron recogidos entre 1990 a 2000.

Es decir, comentando todos estos resultados, solo la mitad de los mismos muestra que el porcentaje de pacientes con más de 1 recidiva es mayor que el porcentaje de pacientes con tan solo 1 recidiva. Por otra parte el número de pacientes con recidiva solo en el caso de **Mullins**⁵⁸ es grande. Así mismo los tiempos de seguimiento suelen ser mayores de 5 años.

Otra cuestión es si el número de episodios descienden con el tiempo pasado desde el primer episodio. Con las recidivas simples anuales, sí lo parece, ya que en nuestro estudio del número de años en los que ocurre por lo menos un episodio de recidiva (recidiva simple anual), el número de pacientes con recidivas simples mayor de 4 años es menor del 3% en todos los pacientes de la cohorte. Sin embargo cuando se estudia las tasas de incidencia del primer episodio las tasas de incidencia en los diferentes períodos de seguimiento no muestran diferencias significativas, y en las tasas de recidivas simples anuales, aunque en algún período de seguimiento parece haber más frecuencia de recidivas, no hay una tendencia lineal de descenso según pasa el tiempo de seguimiento.

Hay autores que han informado sobre un descenso de los episodios de anafilaxia con el tiempo de seguimiento. **Webb y Lieberman**⁵⁴ en una serie de 601 pacientes a los

que envían una encuesta encuentran que solo en el 34% de los pacientes recurre su anafilaxia y que hasta un 85% de los pacientes entran en remisión o la gravedad de sus episodios remiten. Quizá una buena manera de contestar adecuadamente a esta pregunta es saber cual es la tendencia a la recurrencia en algún estudio prospectivo, con seguimiento frecuente y repetido de los pacientes. **Tejedor y col**⁹ en 2002 en una serie de 81 pacientes con anafilaxia idiopática, con seguimiento anual, el porcentaje anual de pacientes con ningún episodio se incrementó de forma gradual del 69,1% para el primer año al 100% en el quinto año. Estos autores invocan como causas de este descenso a una reducción de la aparición de recurrencias según avanza el tiempo o a una pérdida de memoria de los episodios más remotos y antiguos. También en este descenso puede influir que un mayor conocimiento de las causas de anafilaxia y una mayor motivación para evitarlas influya en una menor exposición a los agentes etiológicos, según pasa el tiempo. Es lo que **Webb y Liberman**⁵⁴ achacan a la educación de los pacientes para que eviten los desencadenantes. También otra posibilidad es la sensibilidad mediada por IgE decrecida con el tiempo que ha sido descrita para muchos agentes: huevo²³⁻²⁷, leche de vaca²⁸⁻³¹ y pencilinas^{97,98}.

Por el contrario **Mullins**⁵⁸, al igual que nosotros, no encuentra que la frecuencia de recidivas baje con el tiempo pasado desde la primera recidiva. Probablemente para poder contestar adecuadamente sobre si existe un descenso en las tasas de recurrencia con el tiempo de seguimiento habría que acudir a estudios prospectivos con un amplio número de pacientes para todas las causas de anafilaxia y no sólo un amplio número de un solo subtipo de anafilaxia.

6.5 INCIDENCIA DE ANAFILAXIA

6.5.1 Incidencia general de recurrencia

En nuestro estudio se han considerado varias definiciones de *recidiva de anafilaxia*: en el caso de las anafilaxias de etiología conocida, se ha considerado recidiva cuando se ha producido un nuevo episodio de anafilaxia causado por el mismo alérgeno o por un alérgeno que presente reactividad cruzada con el que produjo el episodio previo o por una misma gran causa de anafilaxia (alimentos, medicamentos, ejercicio, etc). Esta

última definición es la que se ha utilizado para la mayoría de los parámetros calculados, sobre todo en el caso de los calculos de incidencias y análisis multivariante.

En el caso de las anafilaxias idiopáticas se ha considerado *recidiva* cuando se ha producido un nuevo episodio de anafilaxia de etiología desconocida.

En los estudios que analizan la recidiva de la anafilaxia no se ha definido cuando se ha considerado un episodio como recidiva. Esta definición o acotación es muy importante en el caso de las anafilaxias de etiología conocida, ya que si los sucesivos episodios de anafilaxia se han producido por el mismo alérgeno u otro que presente reactividad cruzada con el que produjo el episodio previo (por ejemplo reactividad cruzada entre alimentos de la familia rosáceas), o que comparten un mismo mecanismo farmacológico (por ejemplo intolerancia a AINE) o una misma predisposición a desarrollar repetidas respuestas inmunológicas inmediatas (por ejemplo diversas alergias alimentarias por diferentes familias de alimentos), podríamos establecer un mismo mecanismo (inmunológico, farmacológico, de predisposición genética o de otra naturaleza) como el responsable de las recidivas, mientras que si se considera recidiva a todos los episodios sucedidos independientemente del alérgeno responsable no podríamos establecer un mismo mecanismo patogénico responsable y podríamos pensar que algunas de las recidivas se han debido al azar.

Algunos autores han encarado esta problemática describiendo cuales de las recidivas de anafilaxia lo eran por nuevas sensibilizaciones. Así **Gold y Sainsbury**⁵⁷ en su serie pediátrica encontraron hasta que un 29% de las recurrencias lo eran por nuevas sensibilizaciones, **Mullins**⁵⁸ sólo encuentra 5 casos (3,8%) en que las recurrencias son por otros desencadenantes, mientras que en el caso de **Cianferoni y col**⁵² en 9 casos de anafilaxia por alimentos, solo 2 tuvieron recurrencias por otros desencadenantes. Cuando los autores especifican los nuevos desencadenantes suelen coincidir las grandes causas (generalmente son anafilaxias por alimentos que recurren por otros alimentos). Por otra parte en nuestro estudio del 100% de las recidivas por cualquier motivo, el 95,26% (845 pacientes) lo fueron por una misma gran causa. Todo ello hace que nuestros resultados de recidivas de anafilaxias de grandes causas (recidivas por la misma gran causa: alimentos, medicamentos, etc.) son los que deban compararse con los resultados de estos otros estudios.

En relación a la **tasa de incidencia de recurrencia de la anafilaxia general** podemos decir que muy pocos estudios la han determinado.

En nuestro estudio *la tasa de incidencia de primera recurrencia de anafilaxia* fue de 3,2 primeras recurrencias por 100 pacientes-año (IC 95% 2,83-3,63). Por otra parte *la tasa de recurrencia simple anual total* fue de 4,48 recurrencias por 100 pacientes-año (IC 95% 4,06-4,95). En otros estudios se han determinado diferentes tasas. Mientras que en el estudio de **Mullins**⁵⁸ y en el estudio de **Gold y Sainsbury**⁵⁷ (este realizado en población infantil) se estudiaron la tasa de incidencia *de todas las recurrencias de anafilaxia*, las cuales fueron de 57 episodios y de 98 episodios por 100 pacientes-año respectivamente; en el estudio de **González-Pérez y col**⁴⁶ se calculó la tasa de recurrencia para el *primer episodio de recidiva de anafilaxia*, la cual fue de 5,5-10,7 episodios por 100 pacientes-año (dependiendo si los pacientes no tenían asma o asma grave).

Respecto a *la incidencia acumulada de recidiva* calculada para nuestro estudio fue un 26,17% por un mismo subtipo, por reactividad cruzada de alérgenos en un 24,40% y por el mismo alérgeno en un 17,71%, cifra intermedia con respecto a la de otros estudios (**Dibs y Baker**⁵⁵ 10% en población infantil, **Gold y Sainsbury**⁵⁷ 54% en población infantil) (Tabla 105).

	<i>Incidencia acumulada recidiva total</i>	<i>Tasa incidencia recurrencia anafilaxia general</i>
HUFA	26,17%	.3,2 1 ^{as} recurrencias por 100 pacientes-año .4,48 recurrencias simples anuales por 100 pacientes-año
Dibs ⁵⁵ 1997 (niños)	10%	.No calculada
Gold ⁵⁷ 2000 (niños)	54%	.0,98 episodios por pacientes año
Cianferoni ⁵² 2003 (niños)	30%	.No calculada
Mullins ⁵⁸ 2003	42,8%	.57 episodios por 100 pacientes-año
Webb ⁵⁴ 2005	34%	.No calculada
Decker ⁴⁸ 2008	26,6%	.No calculada
González-Pérez ⁴⁶ 2009	21,46%	.10,7 por 100 pacientes-año para cohorte sin asma .8,2 por 100 pacientes-año para cohorte con asma no grave .5,5 por 100 pacientes-año para cohorte con asma grave

Tabla 105. Comparación de la incidencia acumulada de recidiva total y de la tasa de incidencia de recurrencia de la anafilaxia general según diversos autores.

En consecuencia no se pueden hacer comparaciones automáticas porque los parámetros estudiados no fueron los mismos. Nuestras tasas de incidencias se parecen mucho más a las de **González-Pérez y col⁴⁶** que a las de los otros estudios. En nuestro caso y en el de González-Pérez y col⁴⁶ se estudió la tasa de la primera recurrencia, que fue algo inferior en nuestro caso pero también muy cercana a la publicada por González-Pérez y col⁴⁶. En el caso de los estudios de **Mullins y col⁵⁸** y **Gold y Sainsbury⁵⁷** los parámetros estudiados no fueron los mismos. Nosotros, con la sospecha de la no fiabilidad de las fechas dadas por los pacientes en los cuestionarios para las recidivas, preferimos estudiar el número de años con episodios de anafilaxia, independientemente de si en cada año había uno o más episodios de anafilaxia. Esto significa que automáticamente nuestra tasa baja con respecto a las tasas publicadas por **Mullins⁵⁸** y **Gold y Sainsbury⁵⁷**. Si con los datos aportados por los pacientes hubiésemos calculado la tasa total de recidivas anuales, sin esta limitación comentada, nuestra incidencia hubiese sido de 8,2 recidivas por 100 pacientes-año, aunque en este caso también impusimos a los pacientes la limitación de que no informase de más de 7 episodios, para evitar que algunos subtipos de anafilaxia que tradicionalmente informan de muchos episodios (por ejemplo las anafilaxias idiopáticas) no incrementase excesivamente las tasas de recidivas. Con datos de las historias clínicas la recurrencia hubiese sido de 16,8 (IC al 95% 15,78-17,88). En todos los casos nuestra tasa total de recurrencias de anafilaxia con cualquiera de las tasas calculadas es ostensiblemente inferior a la publicada por las 2 series australianas (**Gold y Sainsbury⁵⁷** y **Mullins⁵⁸**).

La menor incidencia acumulada de recidiva total así como la menor tasa de incidencia de recidiva total obtenidas en nuestro estudio con respecto al de **Mullins⁵⁸** que es el estudio metodológicamente más parecido al nuestro (pacientes procedentes de consulta especializada, cuestionarios contestados por los pacientes por carta y por teléfono), quizá pueda explicarse por varias razones:

1. Puede deberse al tiempo de seguimiento realizado a los pacientes, que en nuestro caso ha sido mayor (9 años frente a una media de 2 años en el de **Mullins⁵⁸**). Sin embargo tanto **Mullins⁵⁸** como nosotros no encontramos que según aumentaba el tiempo de seguimiento, la frecuencia de los episodios disminuyese, por lo cual no podemos invocar esta razón como causa de las diferencias entre el estudio de **Mullins⁵⁸** y el nuestro. Este descenso en la recurrencia de anafilaxia con el tiempo de seguimiento, ya ha sido discutido en el apartado del número de recidivas.

2. Otro motivo que pudiera explicar la diferencia de la incidencia acumulada y de la tasa de incidencia de recurrencia total es que en nuestro estudio se ha considerado un máximo de 7 recidivas lo cuál no se ha tenido en cuenta por **Mullins**⁵⁸ ni otros autores. Como queda dicho no se consideró un número máximo de 7 recidivas para no incluir aquellos pacientes con anafilaxia idiopática que refieren numerosos episodios de anafilaxia y que podrían sesgar los resultados hacia el perfil de gran número de recurrencias de las anafilaxias idiopáticas y deformar los resultados globales.

3. Otro factor importante que puede haber influido en la mayor tasa de incidencia de recurrencia total del estudio de **Mullins**⁵⁸ con respecto al nuestro es la diferencia en el porcentaje de pacientes atópicos que en el caso de Mullins ha sido muy alto (73% frente al 27,28% de nuestro estudio). Nuestro estudio multivariante demostró que los pacientes con anafilaxias donde la constitución atópica juega un papel importante (alimentos, anafilaxia por ejercicio, látex e idiopática) tienen más recidiva de anafilaxia que los pacientes con el resto de anafilaxias (medicamentos, anisakis). Por otra parte ha quedado establecido que según datos de la literatura los pacientes atópicos están más predispuestos a sufrir anafilaxias independientemente de la causa de las mismas (**Yocum y col**¹¹, **Bohlke y col**¹⁶, **Pumphrey**⁴⁴, **González-Pérez y col**⁴⁶, **Cianferoni y col**⁴⁷, **Decker y col**⁴⁸, **Webb y Lieberman**⁵⁴).

De igual manera, la mayor incidencia acumulada y la mayor tasa de incidencia de recidiva total obtenida en el estudio de **Gold y Sainsbury**⁵⁷ en población infantil, puede deberse a factores similares a los comentados para el estudio de **Mullins**⁵⁸ como son el hecho de no haber considerado un número máximo de recidivas o el haber incluido todos los episodios de recidiva independientemente de su causa. En este estudio desconocemos el porcentaje de pacientes atópicos. No obstante, al tratarse población infantil es lógico pensar en una sobre-representación de pacientes atópicos, amén de que en los estudios generales poblacionales sobre incidencia de anafilaxia las incidencias de anafilaxia pueden ser el doble o el triple en la población infantil (sobre todo 0-4 años) (**Simon y col**⁴³, **Decker y col**⁴⁸, **Moro y col**⁶⁰). En nuestro estudio hubo una gran diferencia, en el análisis

univariante (aunque no en los análisis multivariantes realizados), en la tasa de incidencia de anafilaxia entre los pacientes con 0-4 años y el resto de edades anafilaxia.

El estudio de **González-Pérez y col**⁴⁶ obtiene cifras de incidencia acumulada y de tasa de incidencia de recidiva de la primera recidiva de anafilaxia similares a las nuestras. En este estudio el tiempo de seguimiento ha sido corto (aproximadamente 6 meses) por lo que no ha debido influir en el estudio de estos autores el sesgo de memoria como en nuestro estudio. También esta serie ha contado con un porcentaje ligeramente mayor de pacientes atópicos que nosotros (24% en la cohorte sin asma y 48% en la cohorte con asma), lo que puede estar en relación con el origen británico de la serie comentada. Además en este estudio todos los pacientes provienen de Consultas de Atención Primaria a diferencia de nuestro estudio donde los pacientes proceden de varios niveles asistenciales, aunque fundamentalmente de Consultas de Alergia.

6.5.2 Incidencia por subtipos de anafilaxia

Respecto a la *Incidencia acumulada de recidiva según subtipo de anafilaxia*, en el período de estudio comentado y en los subtipos en los que hubo un suficiente número de casos para permitir el estudio, se observó que las recurrencias de anafilaxia por alimentos aparecieron en el 31,58% de los casos, la anafilaxia idiopática en el 27,59% de los casos, la anafilaxia por anisakis en el 26,67% y la anafilaxia por medicamentos en el 21,98% de los casos. Sin embargo no se puede establecer que uno de éstos subtipos de anafilaxia tenga mayor riesgo de recidiva ya que se observó solapamiento entre sus intervalos de confianza.

La tasa de incidencia simple anual de recidiva según subtipo de anafilaxia en nuestro estudio fue mayor para la anafilaxia por látex (15,24 episodios por 100 pacientes-año), para la anafilaxia por alimentos (8,39), por 2 causas no atópicas y atópicas (15,25 y 8,38) siendo las anafilaxias por medicamentos, la anafilaxia por anisakis, la anafilaxia por himenópteros y la anafilaxia idiopática las que tuvieron menores tasas sin solapamiento de sus intervalos de confianza con la anafilaxia por alimentos. *En el caso de la tasa de incidencia de la primera recurrencia*, las tasas evidentemente fueron menores (menos de la mitad), pero con una distribución de orden en las tasas similar, aunque en este caso solo en la anafilaxia por medicamentos y anisakis no se solaparon sus intervalos de confianza al 95% con los de la anafilaxia por alimentos. La correlación entre las tasas de incidencia de

varias formas de agrupar la información (por edades, subtipos de anafilaxia, antecedentes de enfermedades atópicas, diversas causas alimentarias y medicamentosas de anafilaxia, etc) mostraron correlaciones entre 0,6 a 0,8 en la mayoría de los casos entre las tasas de recurrencia de la primera recidiva y las tasas anuales simples de anafilaxia, por lo que para el análisis de las tasas encontradas utilizaremos las las tasas anuales simples de anafilaxia, para no incurrir en el error de la prolijidad, ya que estas aportan el mayor número de eventos.

En el estudio de **Mullins**⁵⁸ la tasa de incidencia de recidiva fue mayor para la anafilaxia por ejercicio dependiente de alimentos (trigo), la anafilaxia idiopática y la anafilaxia por fármacos. Si bien esta tasa la hemos extrapolado de los datos que aparecen en una gráfica ya que en este estudio solo aportan datos agrupados, sin intervalos de confianza, y por lo tanto desconocemos la precisión de tales medidas. En el resto de los estudios no se calcula la tasa de incidencia de recidiva por subtipos de anafilaxia.

Igualmente ocurre en relación a la ***Incidencia acumulada de recidiva por subtipos de anafilaxia*** que no ha sido calculada por la mayoría de los estudios. Por ejemplo **Gold y Sainsbury**⁵⁷ únicamente comentan que los niños que habían presentado un primer episodio de anafilaxia por alimentos tenían 4 veces más probabilidad de recidiva en comparación con los que habían presentado anafilaxia por himenópteros. En el estudio de **Cianferoni y col**⁵² en niños el porcentaje de recidivas según subtipos fue el siguiente: 9% anafilaxia por alimentos, 2% anafilaxia por ejercicio, 2% anafilaxia idiopática, 1% anafilaxia por fármacos.

En consecuencia y resumiendo, en nuestro estudio, con los datos donde la precisión es mayor, los subtipos de anafilaxia que presentaron mayor frecuencia de recidiva fueron las anafilaxias donde los antecedentes de atopia suelen estar incrementados (alimentos, dos causas atópicas, látex), datos acordes con los hallazgos de otros estudios(**Cianferoni y col**⁵²,**Gold y Sainsbury**⁵⁷) en los que también obtienen un gran número de recidivas en las anafilaxias por alimentos. Sin embargo, **Mullins**⁵⁸ obtiene algún dato diferente ya que si bien en su estudio recidivan con gran frecuencia la anafilaxia idiopática y por fármacos, también lo hace la anafilaxia por ejercicio dependiente de alimentos, subtipo de anafilaxia que no hemos encontrado en nuestro estudio que recidive con frecuencia, aunque en nuestro caso el número de anafilaxias por ejercicio fue pequeño.

De cualquiera de las maneras y según la literatura los subtipos de anafilaxia anteriormente citados (alimentos, idiopática, ejercicio) tienen tendencia a recidivar con gran frecuencia. En muchas de estas anafilaxias existe una alta asociación con antecedentes de atopia. Según **Webb y Lieberman**⁵⁴ tienen antecedentes de atopia hasta un 54% de las anafilaxias por ejercicio, un 50% de las anafilaxias por alimentos, y un 24% las anafilaxias idiopáticas y por fármacos.

En nuestro estudio la ***Incidencia acumulada de recidiva por el mismo alérgeno*** (o por el mismo subtipo como en el caso de la anafilaxia idiopática) fue del 17,71% (estandarizada europea 14,74%). Los alérgenos que con más frecuencia presentaron recidiva fueron himenópteros (50%, aunque sólo 1 caso), seguido de ejercicio (33,33%), la anafilaxia idiopática (27,59%), anisakis (24,14%) y alimentos (20,41%), si bien sus intervalos de confianza presentaron solapamientos.

El resto de los autores no analizan la incidencia de recidivas por subtipos inducidas por el mismo alérgeno y únicamente informan de datos aislados. Por ejemplo **Cianferoni y col**⁵² sólo refiere como dato aislado que en los niños con anafilaxia por alimentos las recurrencias fueron frecuentemente producidas por el mismo alimento (7 de 9 casos: leche en 4, pescado en 1, etc). **González-Pérez y col**⁴⁶ en su serie encuentra que un gran número de recurrencias de anafilaxia se asociaron a la alergia al trigo y/o el ejercicio.

La ***Incidencia acumulada por reactividad cruzada*** fue del 24,40% (estandarizada europea 22,64%). Teniendo los alimentos una incidencia acumulada de 27,78% y por fármacos del 20,22%. En los ***fármacos*** la reactividad cruzada de fármacos apareció de forma más frecuente en salicilatos (75%, aunque solo 3 casos), AINE grupo pirazolonas (32%), AINE del grupo aril-propiónico (18,18%) y aminopenicilinas (14,81%), existiendo solapamiento de los intervalos de confianza por ser estos muy amplios.

Mientras que en los ***alimentos*** la reactividad cruzada de alimentos fue más frecuente entre vegetales del grupo de las compuestas (50%) y huevo de gallina (57,14%), existiendo igualmente solapamiento de los intervalos de confianza.

TASAS DE RECURRENCIAS POR MEDICAMENTOS

En el subgrupo de anafilaxias por fármacos los dos grupos que con más frecuencia presentaron recidivas fueron *los AINE* y *los antibióticos*. Entre los *antibióticos* predominaron las aminopenicilinas y las cefalosporinas con una tasa de recurrencia de 3,37 y 1,57 recurrencias anuales simples por 100 pacientes-año. Mientras que entre los *AINE* los salicilatos fueron los que tuvieron las mayores tasas de recidivas (8,38), seguido de los AINE aril-propiónicos (sobre todo Ibuprofeno) con 3,37 y pirazonas (sobre todo metamizol) con 2,65 y mucho más alejado los AINE aril-acéticos con 0,51. En último lugar estarían los contrastes yodados con una recurrencia de 0,70 recurrencias por 100 pacientes-año. En el estudio de **Mullins**⁵⁸ no se detalla las tasas de recurrencia de cada medicamento, aunque establece unas recurrencias enormemente diferentes a las nuestras (entre 100 a 120 recurrencias por 100 pacientes-año).

La primera pregunta que nos podemos hacer es si los AINE y los antibióticos producen más recidivas de anafilaxia, porque son los medicamentos más consumidos. Ya de entrada podemos decir que ambos grupos de medicamentos no son los fármacos más consumidos entre la población española, según los datos que presentaremos a continuación.

Según un estudio realizado por el Ministerio de Sanidad y Consumo de España en el que se obtuvo información de las recetas dispensadas con cargo al Sistema Nacional de Salud durante todo el año 2001⁹⁹ (225 millones de recetas), midiendo el consumo en DDD (dosis diarias definidas) los tres primeros lugares del consumo los ocuparon los grupos terapéuticos del aparato cardiovascular, aparato digestivo y metabolismo y sistema nervioso, mientras que si se mide el consumo en envases, la secuencia de consumo fue sistema nervioso, aparato cardiovascular y aparato digestivo y metabolismo. Por lo tanto, los fármacos que presentan mas frecuencia de recidiva no lo son por ser los de mayor consumo, sino probablemente por ser de mayor alergenidad que los medicamentos de uso más frecuente, aunque hay que decir que todavía pueden existir medicamentos con mayor alergenidad que AINE y antibióticos^{60-62,100}.

En nuestro estudio de anafilaxia en pacientes hospitalizados⁶¹ los AINE y las amino-penicilinas estuvieron en el grupo de bajo riesgo por debajo de las 100 anafilaxias por 1.000.000 de dosis. En un estudio internacional¹⁰⁰ acerca del riesgo de anafilaxia en

relación con el uso de diversos fármacos, muchos antibióticos usuales y AINE estándar tuvieron un riesgo entre 5 a 15 episodios por 100.000 personas expuestas, y en los 2 casos por debajo de los 300 o 5000 episodios de anafilaxia por 1.000.000 dosis producidos por contrastes yodados o estreptoquinasa⁶¹, o de los 100-400 casos por 100.000 expuestos de productos hemáticos y estreptoquinasa del estudio internacional¹⁰⁰.

Dentro del grupo de los AINE, según un estudio sobre utilización de AINE en España entre 1992 y 2006 realizado por el Ministerio de Sanidad y Política Social¹⁰¹, el aumento en la utilización de AINE en los últimos años se ha debido, sobre todo, al incremento del uso de ibuprofeno (integrante del grupo aril-propiónico), que viene a representar el 46% del consumo de AINE en España en 2006 (el más consumido ese año). Además, en los últimos años se aprecia de forma clara una tendencia hacia un mayor uso de AINE con un perfil de seguridad gastrointestinal más favorable. Así en 2006, ibuprofeno, diclofenaco y aceclofenaco (éstos 2 últimos integrantes del grupo acético) constituyeron casi el 70% del consumo total.

En nuestro estudio el ibuprofeno no fue el AINE que con más frecuencia recidivó a pesar de ser el AINE más consumido por la población española. Los AINE con mayor tasa de recidiva de anafilaxia fueron los salicilatos con 8,38 recurrencias simples anuales por 100 pacientes-año. Probablemente esta tasa está aludiendo a la intolerancia manifestada por clínica cutánea producida por los AINE⁷⁵⁻⁷⁹, en el que muchos AINE (sobre todo los más potentes) en un mismo paciente son capaces de inducir episodios de urticaria o anafilaxia; mientras que los datos de los otros AINE están aludiendo a las hipersensibilidades selectivas de cada uno de los AINE¹⁰²⁻¹⁰⁵. Es probable que la intolerancia a AINE produzca más recidivas al estar varios AINE implicados y ante un probable no reconocimiento por médicos no alergólogos de los mecanismos por los que los AINE pueden producir cuadros alérgicos, hasta que es establecido el diagnóstico en una Consulta de Alergia. También es posible que dentro del grupo de los salicilatos (muchos pacientes contestaron como medicamento responsable la aspirina) esté incluido de manera amplia todos los medicamentos con capacidad antiinflamatoria y analgésica.

Sin embargo, dentro del grupo de los antibióticos si son las aminopenicilinas los antibióticos más consumidos por la población española y el grupo de antibióticos con más recidiva en nuestro estudio. Según un estudio del uso de antibióticos en España realizado

en 2006 por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFP)¹⁰⁶, se observó que en 2006 el 60% del consumo de antibióticos se concentró en el subgrupo de las penicilinas y de éste un 62,3% correspondió al subgrupo de penicilinas inhibidoras de beta-lactamasas principalmente amoxicilina-ácido clavulánico. Es difícil decir si este mayor número de reacciones con los beta-lactámicos se debe a un mayor consumo de los mismos o a mayor alergenicidad, dado el uso masivo y preponderante de los mismos que se hace en el medio hospitalario y extrahospitalario. Como ha quedado constatado en nuestro estudio de anafilaxia en pacientes hospitalizados y en el estudio internacional de anafilaxias hospitalarias, las aminopenicilinas estuvieron en el grupo de bajo riesgo por debajo de las 100 anafilaxias por 1.000.000 de dosis⁶¹ o entre 5 a 15 episodios por 100.000 personas expuestas¹⁰⁰.

En consecuencia, creemos que aparte de reconocerse mayor alergenicidad a estos 2 grupos de medicamentos, si debe influir la frecuencia de uso en las recidivas de anafilaxia, ya que mientras los antibióticos y sobre todo los AINE son medicamentos que se pueden consumir masivamente e incluso libremente sin ninguna restricción, lo que puede permitir su uso frecuente, un medicamento restringido a la indicación médica y casi hospitalario como son los contrastes yodados ofrecen tasas bajas de recurrencia, a pesar que tiene reconocida mayor capacidad alergénica que los antibióticos y los AINE (contrastes yodados 50-90 episodios por 100.000 pacientes expuestos en el estudio internacional¹⁰⁰ o 417 anafilaxias por 1.000.000 dosis⁶¹). En el estudio internacional muchos antibióticos usuales y AINE estandar tuvieron un riesgo entre 5 a 15 episodios por 100.000 personas expuestas¹⁰⁰. En nuestro estudio de anafilaxia en pacientes hospitalizados muchos antibióticos y AINE estuvieron por debajo de las 100 anafilaxias por 1.000.000 de dosis⁶¹.

TASAS DE RECURRENCIAS POR ALIMENTOS

Con respecto a los alimentos que en nuestro estudio produjeron más tasas anuales simples de recidivas fueron la leche de vaca, el huevo de gallina y los crustáceos, cuyas tasas fueron superiores a 10 recurrencias anuales simples de anafilaxia por 100 pacientes-año. Estudiaremos si esta mayor recidiva se debe a un mayor consumo de los mismos o a una mayor alergenicidad. Recurrencias superiores a 5 fueron evidenciadas entre las frutas del grupo rosáceas, legumbres y pescados. Como alimento individual hacemos constancia

de las altas recidivas del cacahuete con 9,68 recurrencias simples anuales por 100 pacientes-año.

Según un estudio realizado por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación del consumo per capita en los hogares españoles en 2007¹⁰⁷, los 4 alimentos de mayor de consumo fueron: frutas frescas 95,5%, leche líquida 79,8%, hortalizas frescas 56,5% y carne 50,5%.

En el caso de las recidivas por leche de vaca y huevo de gallina claramente su aparición y recurrencia están ligados a la anafilaxias sucedidas en los primeros años de vida⁶⁰ alimentos básicos que producen la mayoría de las alergias alimentarias en los 2 primeros años de vida, con lo cual en la antinomia alergenidad-consumo se debería conocer en la estadística del Ministerio de Agricultura cual es el consumo mayor de estos alimentos en los primeros años de vida, para poder establecer que es lo que pesa más en las anafilaxias por alimentos en los primeros años de vida.

Sin embargo, las anafilaxias por alimentos de origen animal más frecuentes en edades más maduras de la vida están relacionados con las anafilaxias por crustáceos y pescados que no son los alimentos más consumidos según la estadística anterior, lo que hace pensar en una mayor capacidad alergénica que otros alimentos más consumidos como la leche de vaca y la carne. Sin embargo, en un país como España con gran consumo de frutas, al menos parte de su frecuente recurrencia debería explicarse también por su gran consumo y por tanto exposición, y por la reactividad cruzada de algunas proteínas presentes en varias frutas de una misma familia, sobre todo la LTP (proteína transportadora de lípidos)^{68,108-111} que puede producir cuadros de anafilaxia.

En el caso de **Mullins**⁵⁸ las recidivas más frecuentes se presentaron con la carne (>100 recurrencias por 100 pacientes-año); leche de vaca y trigo (por encima de 70); huevo de gallina y frutos secos-cacahuetes (alrededor de 60); pescados, frutas- vegetales y crustáceos (alrededor de 30). Comparado con nuestra serie es relevante la coincidencia de las altas tasas de recurrencias con cacahuete, huevo y leche de vaca, y de las de recidivas en cifras intermedia de frutas, crustáceos y pescados, en nuestro estudio y el de Mullins. Por el contrario hay diferencias en las recidivas del trigo y la carne que son mayores en el grupo de Mullins. Las similitudes entre ambos estudios hablan de una misma gran

capacidad alérgica de muchos alimentos que se mantienen en diversos ámbitos, aunque hay alimentos con poca importancia epidemiológica en algunos países como la carne y el trigo y muy importante en otros, que pudiera explicarse por diferencias de exposición.

Otros autores no detallan las tasas de incidencias de las recurrencias de anafilaxias producidas por alimentos o medicamentos.

Como conclusión, podríamos decir que la mayor recidiva de algunos alimentos y medicamentos deben explicarse por mayor alergenidad y exposición y que es probable que en cada caso la importancia de cada uno de los factores sea diferente.

6.6 SEVERIDAD DE LAS RECIDIVAS DE ANAFILAXIA

En nuestro estudio no hemos podido clasificar la severidad de los episodios de recidiva de la anafilaxia, en relación a los criterios más aceptados, ya que cuando se hizo el diseño del cuestionario se asumió que los pacientes no iban a poder informar sobre cada uno de los síntomas y severidades de cada uno de los episodios. Sin embargo si intentamos obtener esa información de forma indirecta a través de preguntar a los pacientes por la frecuencia, en una escala semicuantitativa, con la que tenían desde síntomas leves (cutáneos) a potencialmente más graves que siempre entran dentro de los criterios para definir una anafilaxia grave (respiratorios o circulatorios).

En nuestro estudio y en relación a la frecuencia de aparición de síntomas de diversos órganos, los pacientes informaron que presentaron siempre síntomas cutáneos en un 61% del total de pacientes, siempre síntomas respiratorios en un 28,40%, siempre síntomas circulatorios en un 9,44% y siempre otros síntomas en un 29,66%.

En el análisis univariante de nuestro estudio la severidad del primer episodio no influyó en la recidiva de anafilaxia. Por otra parte solo en los síntomas respiratorios hubo una asociación entre la gravedad del primer episodio de anafilaxia y la frecuencia con que aparecieron los síntomas respiratorios en las recidivas de los pacientes: los pacientes con episodios más graves de anafilaxia en el primer episodio aparecían muchas veces o siempre los síntomas respiratorios en sus recidivas comparado con las anafilaxias más

leves. En las anafilaxias leves aparecieron muchas veces síntomas respiratorios en un 0% y siempre síntomas respiratorios en un 7,14%; en anafilaxias moderadas aparecieron muchas veces síntomas respiratorios en un 13,26% y siempre síntomas respiratorios en un 29,83%; y finalmente en las anafilaxias graves aparecieron muchas veces síntomas respiratorios en un 18,75%, y siempre síntomas respiratorios en un 29,17%).

Esta diferencia no se vió, cuando se analizó el grado de severidad del primer episodio de anafilaxia y la frecuencia con la que aparecían siempre o casi siempre síntomas cardio-circulatorios en las recidivas. Esta ausencia de diferencias probablemente se debe al escaso número de pacientes con síntomas cardio-circulatorios que informaron de los mismos en el cuestionario.

Otros autores no detallan la frecuencia de aparición de síntomas de los episodios de recidiva de la anafilaxia. Respecto a otros estudios que si han valorado la severidad de las recidivas de las anafilaxias y que también han obtenido la información a través de los pacientes, pensamos que es difícil que éstos hayan podido valorar la severidad de los episodios de anafilaxia a través de preguntar directamente al paciente por los síntomas de cada uno de los episodios por los problemas enunciados al principio de este apartado, y en el caso que lo hayan podido hacer será porque el tiempo de seguimiento ha sido corto o porque los pacientes han estimado por sí mismos el cambio o no de severidad de las recidivas, lo cual resulta problemático dado los sesgos de memoria detectados en nuestro estudio.

Así **Mullins**⁵⁸ refiere que sólo el 23,49% de los pacientes experimentaron recidivas moderadas siendo la tasa de recurrencia severa de 10 episodios por 100 pacientes-año. En el estudio de **Mullins**⁵⁸ sólo un 25% de los pacientes con recurrencias presentaron episodios más graves que los previos. Este autor no describe los grados de severidad de la anafilaxia y únicamente define síntomas graves como la presencia de dificultad para respirar (broncoespasmo, edema de vías respiratorias altas, tos severa en niños) o evidencia de descenso de la tensión arterial.

Por su parte **Webb y Lieberman**⁵⁴ comentan que de 38 pacientes que presentaron recidiva 55 pacientes refirieron disminución de la severidad, 18 pacientes no experimentaron cambios, 16 pacientes presentaron aumento de la severidad y 11 pacientes

refirieron severidad variable. Este autor tampoco define los grados de severidad de la anafilaxia.

Vadas y col¹¹² en un estudio con partes prospectivas y retrospectivas encontraron que la severidad de una muestra de pacientes con episodios agudos de anafilaxia se correlacionaban directamente con los niveles séricos del PAF (Platelet Activating Factor) e inversamente con la actividad de la enzima que degrada el PAF y que controla parcialmente sus niveles en sangre (la hidrolasa acetil del PAF). Los autores del estudio no discutieron si el nivel de actividad de esta enzima es persistente y por tanto genéticamente determinada. Si esta actividad es persistente y constitutiva en cada paciente con anafilaxia podría significar que los episodios recurrentes de anafilaxia tendrían una tendencia a manifestar similares grados de severidad, lo cual estaría en consonancia con nuestro estudio, donde parece insinuarse una cierta persistencia en la gravedad de las anafilaxias a lo largo de las recurrencias de los pacientes. No obstante otros factores, ya descritos, influyen en la gravedad de las anafilaxias, como la presencia en los pacientes que la sufren de asma grave, de comorbilidades respiratorias, edad, uso previo de beta-bloqueantes, IECA, o mastocitosis¹¹³⁻¹¹⁶.

6.7 FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA

6.7.1 Atopia y subtipos de anafilaxia

Observamos que en todos los análisis con modelos multivariantes **el subtipo de anafilaxia** con menor probabilidad de recidiva fue la anafilaxia por fármacos. La anafilaxia por anisakis también presentó menor probabilidad de recidiva en tres de los análisis (el análisis de la Regresión de Cox con datos fiables y no fiables, el análisis de la Regresión de Cox con datos fiables y en la Regresión de Poisson con recidivas simples anuales). Sólo en la Regresión de Poisson la anafilaxia por himenópteros y la idiopática presentaron menor probabilidad de recidiva. Respecto al subtipo de anafilaxia con mayor probabilidad de recidiva sólo en la Regresión de Poisson aparece la anafilaxia por látex.

En relación a la presencia de **antecedentes de enfermedades atópicas** se obtienen resultados discordantes ya que sólo en la Regesión Logística Ordinal sería un factor de riesgo.

En el análisis univariante realizado los antecedentes personales de atopia se asociaron a mayor frecuencia de presentar recidivas en el análisis de supervivencia y en el análisis del riesgo univariante. Sin embargo, en el análisis multivariante su significación desapareció, probablemente porque la variabilidad de la variable dependiente que explicaba, también es explicada por las anafilaxias donde la atopia juega un papel importante: anafilaxia por alimentos, látex, idiopática, etc.

En el estudio de **Mullins**⁵⁸ los factores de riesgo de recidiva de la anafilaxia no fueron analizados según un modelo multivariante, ni controlada la confusión en un análisis estratificado, por lo que sus resultados no están controlados por factores de confusión como atopia u otros. Así, en este estudio las anafilaxias con mas riesgo de recidivar fueron la anafilaxia idiopática y la anafilaxia por ejercicio dependiente de alimentos (trigo), mientras que los antecedentes de atopia no constituyeron un factor de riesgo de recidiva.

Fundamentalmente tanto nuestro estudio como el de **Mullins**⁵⁸, apuntan a que la atopia, que aparece con gran frecuencia en determinadas anafilaxias^{2,47,117} (anafilaxia por alimentos, anafilaxia por ejercicio, anafilaxia por látex y la anafilaxia idiopática), favorece la aparición de una mayor tasa de recurrencia de estos subtipos de anafilaxia, frente a otras anafilaxias como la anafilaxia por medicamentos, o la anafilaxia por anisakis en las que la atopia aparece con menos frecuencia. Así hay que recordar que según **Webb y Lieberman**⁵⁴, las anafilaxias por ejercicio, por alimentos y las anafilaxias idiopáticas presentan antecedentes de atopia en el 54%, 50% y 24% respectivamente.

Las diferencias aparentes encontradas entre el estudio de **Mullins**⁵⁸ y el nuestro con respecto a los subtipos de anafilaxia que más recidivan, pueden deberse al mayor porcentaje de pacientes atópicos presentes en el estudio de Mullins (73% vs 27,28%).

Es lógico esperar que los pacientes atópicos tengan más probabilidades de presentar recidivas de la anafilaxia porque tienen mayor predisposición para la sensibilización a nuevos alérgenos y por la existencia de reactividad cruzada de los alérgenos, todo lo cual hace que estén más expuestos a mayor cantidad de alérgenos con los que pueden presentar reacción.

Los otros estudios no han analizado los factores de riesgo de la recidiva o lo han hecho sin utilizar el análisis multivariante donde se incluyen probables variables de confusión.

Así para **Cianferoni y col**⁵² los factores de riesgo de recidiva fueron la presencia de dermatitis atópica, de urticaria-angioedema, y el haber tenido por lo menos un prick positivo para alimentos en el momento del reclutamiento de los pacientes. Las diferentes causas de la anafilaxia no estuvieron más asociadas a presentar diferente frecuencia de recidivas. En este estudio también existe un porcentaje elevado de pacientes atópicos (40%).

En el estudio de **Gold y Sainsbury**⁵⁷ únicamente comentan que los niños con anafilaxia por alimentos tuvieron hasta 4 veces más probabilidades de tener recurrencia de la anafilaxia que los niños con anafilaxia por himenópteros, lo cual está en consonancia con los resultados de nuestro estudio.

En alguno de los modelos construidos en nuestro estudio (el de Poisson de las recidivas simples anuales) el látex tuvo mayor probabilidad de producir recidivas que la anafilaxias por alimentos. **Dibbs y Baker**⁵⁵ en su estudio de recurrencia de anafilaxias en una población infantil informan sobre 15 pacientes infantiles con recurrencias de anafilaxia por látex, de los cuales 11 tuvieron múltiples ingresos hospitalarios y 10 tuvieron múltiples cirugías por diferentes problemas congénitos, conocidos factores de riesgo de la anafilaxia por látex¹¹⁸⁻¹²⁰. En nuestro caso nuestra población de anafilaxia por látex fue adulta (desde los 29 a los 83 años) y por tanto no existen razones para pensar en la exposición repetida de las mucosas a los guantes de látex o al ambiente sanitario con gran cantidad de polvo de látex para explicar estas recidivas y es posible otros factores que faciliten esta mayor recidiva, que por otra parte no fue consistente, ya que no apareció en todos los modelos multivariantes obtenidos.

En el estudio de **Mullins**⁵⁸ la *anafilaxia por ejercicio* pudo llegar en el caso de la anafilaxia por ejercicio y trigo hasta 150 recurrencias por 100 pacientes-año. Sin embargo en nuestro caso fue 100 veces menor. Como queda dicho la gran presencia de pacientes atópicos en la serie de Mullins (73% vs 27,28%) pueden explicar estas diferencias dado la gran asociación entre atopía y anafilaxia por ejercicio^{2,47,54,117}. También otras razones

derivadas de diferentes contextos sociales, diferente difusión de las prácticas deportivas en comunidades con diferentes edades y hábitos culturales pueden explicar estas grandes diferencias.

En el estudio de **Gold y Sainsbury**⁵⁷ los pacientes con anafilaxia por alimentos tuvieron mayores porcentajes de recurrencia, mientras que en el estudio de **Mullins**⁵⁸ la anafilaxia por ejercicio y la anafilaxia idiopática presentaron las mayores tasas de recurrencia de anafilaxia (>100 episodios por 100 pacientes-año). Es decir la **anafilaxia idiopática**, según estos autores, es una de las causas de anafilaxia que más recurre. En nuestro caso está claramente por debajo de la anafilaxia por látex (casi la mitad), en un nivel parecido a la anafilaxia por alimentos, en las 2 tasas de recurrencias estudiadas. Por otra parte tanto la anafilaxia por alimentos como la anafilaxia idiopática son las únicas anafilaxias en nuestro estudio que tuvieron entre el 16 al 19% de sus pacientes tuvieron 4 ó más recidivas. Probablemente el número de recurrencias de los pacientes con anafilaxia idiopática son los que están más afectados, en nuestro estudio, por el tope que se puso en el diseño sobre el número máximo de episodios del que informaban cada paciente, lo que explica que no haya sido una de las anafilaxias con más riesgo de recidivas en nuestro estudio. Lo que quizás nos esté diciendo el estudio, es que el número de años en los que recidiva la anafilaxia idiopática es menor que el número de años que recidiva la anafilaxia alimentaria, aunque el número de episodios no sea estadísticamente diferente.

Finalmente solo en uno de los análisis multivariante realizados (Regresión de Poisson con recidivas simples anuales), la anafilaxia por himenópteros tuvo menor tasa de recurrencia que los pacientes con anafilaxia por alimentos. En el estudio de **Gold y Sainsbury**⁵⁷ las recurrencias fueron menores entre los pacientes con anafilaxia por himenópteros comparado con los patients con anafilaxia por alimentos e idiopática. Sin embargo en el estudio de **Mullins**⁵⁸ las tasas de recurrencias fueron grandes (>100 recurrencias por 100 pacientes-año). El estudio de **Gold y Sainsbury**⁵⁷ y el de **Mullins**⁵⁸ son australianos, aunque de diferentes territorios (Adelaida y territorio de la capital australiana) y de los que desconocemos las incidencias de la alergia a veneno de himenópteros, aunque en muchos estudios australianos^{121,122} las incidencias de anafilaxia por himenópteros son altas. Por otra parte ambas poblaciones son diferentes en la edad de los mismos: la de **Gold y Sainsbury**⁵⁷ es población pediátrica y la de **Mullins**⁵⁸ es mixta (infantil y adultos con una edad media de 27,4 años), lo que explicaría diferentes

exposiciones y diferentes riesgos (las reacciones sistémicas ocurren en el 1% de la población pediátrica y en el 3% de la población adulta¹²³). En nuestro caso nuestra incidencia de alergia a himenópteros es baja, dado el origen urbano de nuestra población. Por tanto diferentes exposiciones pueden conducir a diferentes grados de recurrencias en las anafilaxias por himenópteros.

En consecuencia las anafilaxias no relacionadas con atopia (anafilaxia por medicamentos, por anisakis, etc) tuvieron menos probabilidad de recurrencia que los pacientes con anafilaxia donde la atopia juega un papel importante (anafilaxia por alimentos, por ejercicio, por látex, etc).

6.7.2 Factores demográficos

En los diferentes modelos multivariantes obtenidos, la variable *género* sólo en uno de los análisis (Regresión de Poisson con recidivas simples anuales) el ser varón aparece como factor protector de las recidivas de las anafilaxias. En el estudio de **Mullins**⁵⁸ el género femenino (48,5% vs 36,5%) también favoreció la aparición de recidivas de anafilaxia. Está descrito como existe una mayor incidencia de anafilaxia en las mujeres a partir de los 10-15 años^{42,43}. Si las poblaciones de estudio son predominantemente adultas, como la nuestra o la de **Mullins**⁵⁸ sería lógico pensar una mayor recurrencia de anafilaxia en mujeres. No obstante la significación de esta variable no fue consistente al no reproducirse en todos los modelos multivariantes realizados.

En nuestro estudio la **severidad** de los episodios de recidiva no fue factor de riesgo de recidiva, mientras que en el estudio de **Mullins**⁵⁸ de los 45 pacientes con anafilaxia grave solo uno volvió a presentar anafilaxia grave en la recurrencia. En nuestro estudio no fue incluida la severidad en los modelos multivariantes realizados, ya que en el análisis univariante no ofreció diferencias en las tasas de recidiva entre los pacientes con diferente grado de severidad.

En relación a la *edad* sólo en la Regresión de Poisson con recidivas simples anuales el grupo de edad de 19 a 39 años presentó mayor probabilidad de recidiva y el grupo de 40 a 59 años presentó menor probabilidad de recidiva. Al ser datos aislados en dos únicos tramos de edad, en un análisis multivariante donde se realizaron múltiples tests, es más

fácil pensar que este hallazgo se debe al azar. Por otra parte el efecto de la edad sobre la recurrencia de anafilaxia, observado en el análisis univariante (mayor edad menor riesgo de recurrencia), puede estar explicado en el análisis multivariante, ya que algunos de los diferentes subtipos de anafilaxia que producen mayor recidiva de anafilaxia son anafilaxias que aparecen más frecuentemente en niños o adultos jóvenes como por ejemplo la anafilaxia por alimentos^{16,52}.

6.8 TRATAMIENTOS USADOS EN LAS RECIDIVAS

6.8.1 Prescripción y uso de adrenalina en las recidivas

PRESCRIPCIÓN DE ADRENALINA

En nuestro estudio tras la primera valoración alergológica se *prescribió adrenalina* al 14,09% de los pacientes, cifra mucho menor a la prescripción realizada en otros estudios. Así entre los pacientes de la serie de **Mullins**⁵⁸ se prescribe adrenalina al 100% de los pacientes (si éstos tenían un peso >15 kg), **Cianferoni y col**⁵² al 100% de los niños y **Gold y Sainsbury**⁵⁷ al 100% de los niños (si éstos tenían un peso >15 kg y cuando la anafilaxia había cursado con síntomas respiratorios o circulatorios). Según nuestro estudio hubo mayor tendencia a prescribir adrenalina en las anafilaxias más graves (RR 2,00; IC95% 1,32-3,04), y en determinadas anafilaxias (himenópteros, ejercicio -por encima del 60% ambas-, idiopática -sobre el 35%- y látex y alimentos -por encima del 20%-). Por el contrario, en las anafilaxias por medicamentos y la anafilaxia por anisakis la prescripción del dispositivo de adrenalina fue menor del 7,5% de los pacientes. La edad no influyó en prescribir más adrenalina autoinyectable. Esto quiere decir que en el caso de los clínicos de la Unidad de Alergia del HUFA, se individualiza las prescripciones reservándolas para las anafilaxias graves y para las anafilaxias que consideran que tienen capacidad de repetirse y cuyos desencadenantes son difíciles de evitar.

Por otra parte, en las indicaciones de las prescripciones, aparte de las opiniones de los expertos, no existe evidencia publicada (al menos en estudios controlados) de su eficacia en el tratamiento de los episodios agudos que haga disminuir la severidad o la mortalidad, lo cual explicaría la gran variabilidad entre los grupos en los porcentajes de prescripción¹²⁵.

ADQUISICIÓN Y USO DE ADRENALINA POR EL PACIENTE

Según nuestros datos y en concordancia con los resultados de otros estudios se puede observar que a pesar de prescribir adrenalina a la mayoría de los pacientes como se ha descrito, solo una proporción de éstos la compraron. En muchos estudios no hacen referencia a la compra de adrenalina por parte de los pacientes sino sólo a la disponibilidad de la misma, por lo que no podemos hacer comparaciones entre estos dos aspectos. En nuestro estudio solo el 67,15% de los pacientes con recidivas (se ha excluido los que contestaron al cuestionario que no sabían que tenían que comprar el dispositivo de adrenalina) compraron la adrenalina prescrita. En el estudio de **Mullins**⁵⁸ llevaban consigo adrenalina el 73% de los pacientes, en el estudio de **Webb y Lieberman**⁵⁴ el 92% de los pacientes, en el estudio de **Cianferoni y col**⁵² sólo el 39% de los niños la tenían en casa, y en el estudio de **Gold y Sainsbury**⁵⁷ un 69% de los niños disponían de adrenalina. En un estudio de **Simons y col**¹²⁶ aproximadamente el 28% de su serie no habían recibido una prescripción de adrenalina auto-inyectable.

A pesar de la prescripción y de la adquisición de adrenalina por algunos pacientes, se observa que éstos la usan pocas veces. En nuestro estudio sólo la **utilizó** el 49,15% de los pacientes (30,74% si incluimos los pacientes que no sabían que tenían que adquirir la adrenalina), de forma similar a lo ocurrido en el resto de estudios en los que también es usada por pocos pacientes. Así, en el estudio de **Mullins**⁵⁸ sólo la usa un 8% de pacientes y en el estudio de **Webb y Lieberman**⁵⁴ un 36,8%. Una excepción ocurre en el estudio de **Gold y Sainsbury**⁵⁷ en el que usan adrenalina el 71% de los niños. **Cianferoni y col**⁵² en su estudio de niños no da datos del uso de adrenalina entre sus pacientes.

La baja frecuencia de auto-administración de adrenalina encontrada en nuestro estudio así como en los estudios comentados donde analizan también la recidiva de la anafilaxia, son coincidentes con los resultados obtenidos en los estudios donde los objetivos primarios y secundarios no están relacionados con las incidencias de la recurrencias de anafilaxia, sino analizar el uso de los auto-inyectores de adrenalina en pacientes con anafilaxia. Así, en un reciente estudio de **Simons y col**¹²⁶ en el que se envía un cuestionario domiciliario a 1885 pacientes que han sobrevivido a un episodio de anafilaxia sólo un 27% de pacientes contesta que se habían auto-administrado o les habían administrado adrenalina. Nuestras cifras pueden ser elevadas con respecto a otros estudios

porque tenemos datos de compra y uso de adrenalina sólo de los pacientes que tuvieron recidiva de anafilaxia.

Según **Simons y col**¹²⁶ las causas del no uso de los auto-inyectores de adrenalina fueron la pérdida de los dispositivos, la no disponibilidad cuando los pacientes tuvieron la reacción, el mayor uso de otros medicamentos (por ejemplo: anti-histamínicos H₁, esteroides, o medicación antiasmática), el que la reacción pudo ser leve o parecía mejorar rápidamente, el que el paciente no estaba seguro de cuándo inyectarse el dispositivo, el miedo a las inyecciones, dispositivos caducados, o el hecho de que la anterior reacción alérgica sistémica mejoró rápidamente.

Entre nuestros pacientes, se administraron adrenalina con mayor frecuencia en la anafilaxia por anisakis (78,57%), por fármacos (59,57%), y por himenópteros (44,44%). Este dato no ha sido analizado por los otros estudios y sólo **Gold y Sainsbury**⁵⁷ refieren que la adrenalina fue más usada en la anafilaxia por himenópteros que en la anafilaxia por alimentos o en la idiopática. En nuestro caso en la anafilaxia por himenópteros la prescripción de adrenalina fue del 72%, porcentaje superior al del resto de subtipos de anafilaxia.

En el estudio de **Simons y col**¹²⁶ de los pacientes que habían sobrevivido a un episodio de anafilaxia los que contestaron que habían usado adrenalina frente a los que no la usaron informaron haber presentado con más frecuencia síntomas respiratorios o shock, haber presentado anafilaxia por cacahuete, pescado o picadura de insectos, ser asmáticos y haber usado medicación antiasmática el día del episodio de anafilaxia. Por el contrario los niños menores de 2 años recibieron menos frecuentemente adrenalina auto-inyectable por sus cuidadores.

En nuestro caso los pacientes que tuvieron casi o siempre síntomas circulatorios tuvieron mayor porcentaje de auto-tratamiento con adrenalina que los pacientes que nunca o pocas veces tuvieron síntomas circulatorios. En el caso de los síntomas respiratorios no alcanzó la significación estadística. Por otra parte la frecuencia de uso del auto-tratamiento de adrenalina en las anafilaxias por alimentos fue sólo del 35%, y en el caso de los himenópteros no llegó al 45%. Así mismo en nuestro estudio la severidad del primer episodio influye en el uso del auto-tratamiento de adrenalina en las recidivas. En el estudio

de **Simons y col**¹²⁶ la afectación de 1 o más órganos y la afectación de un órgano no influye en que los pacientes se auto-administre más adrenalina.

En conclusión, según nuestro estudio y otros autores en casi todos los subtipos de anafilaxia la adrenalina auto-inyectable se adquiere con más frecuencia que se usa.

USO DE ADRENALINA EN LOS DEPARTAMENTOS DE URGENCIAS

Un 25,5% recibieron adrenalina en Urgencias para sus recidivas. Según la respuesta de nuestros pacientes, en urgencias la adrenalina se usó más en anafilaxia por himenópteros (55,56%) y en la idiopática (52,38%), dato no analizado en otros estudios.

También se objetivó mayor uso de adrenalina auto-inyectable en relación al tratamiento en Urgencias con adrenalina para la anafilaxia por alimentos, fármacos y anisakis, siendo similar para la anafilaxia por himenópteros, idiopática y la anafilaxia por dos causas atópicas. Este dato tampoco ha sido analizado en otros estudios.

En un estudio⁶⁰ realizado por nuestro grupo acerca de la incidencia de la anafilaxia en urgencias del HUFA y en relación al tratamiento administrado, se objetivó que el uso de adrenalina fue bajo (11,55%). Según un modelo de regresión logística los pacientes de 15 a 40 años y la anafilaxia por fármacos se asociaron a un uso más bajo de adrenalina, mientras que la anafilaxia grave y la implicación de la vía aérea inferior se asociaron a un mayor uso de adrenalina.

El bajo uso de adrenalina en urgencias en el tratamiento de las anafilaxias es un hecho descrito en numerosos estudios. Así en un reciente estudio multicéntrico realizado en USA¹²⁷ donde evalúan la incidencia y manejo de las reacciones alérgicas agudas y la anafilaxia vistas en urgencias entre 1993 y 2004 observaron que sólo un 50% de las anafilaxias fueron tratadas con adrenalina.

La aparente paradoja, de que los pacientes se auto-administren más adrenalina de la que reciben en los Servicios de Urgencias, puede deberse a que las respuestas las recibimos de los pacientes con recidivas y por tanto de pacientes motivados, los cuales se auto-administran la adrenalina antes de ser atendidos en Urgencias y cuando llegan a la misma

es posible que ya no necesiten más adrenalina. Otro motivo puede deberse a que en algunos casos el conocimiento sobre las consecuencias de la enfermedad provienen de alergólogos más preocupados por las consecuencias de cualquier anafilaxia que lo que puede estar un médico de Urgencias probablemente más comprometido con otras patologías más frecuentes en los Servicios de Urgencias que los episodios de anafilaxia. En nuestro estudio de Urgencias⁶⁰ durante los años 2004-2005 la incidencia acumulada de anafilaxia atendida en Urgencias fue de menos de 1 caso por 1000 urgencias atendidas.

OTROS DATOS SOBRE USO DE ADRENALINA

En el estudio de **Mullins**⁵⁸ la probabilidad del cumplimiento de llevar adrenalina fue inversamente proporcional al tiempo transcurrido desde la primera valoración (proporción de cumplimiento desde 1995 a 2000: 63%, 57%, 63%, 74%, 78%, 78% respectivamente). En nuestro caso no pudimos observar esta influencia.

En el estudio de **Cianferoni y col**⁵² los niños con más frecuencia de recidiva no tenían adrenalina más frecuentemente que los que no habían tenido recidiva. Estos datos no han sido analizados en nuestro estudio ni en los de los otros autores. En nuestro caso no se hizo ninguna pregunta del cuestionario a los pacientes que no contestaron, por lo que no podemos compararnos con el estudio de Cianferoni y col⁵². En el diseño de nuestro estudio el objetivo principal era conocer la incidencia de la recurrencia de la anafilaxia, por lo que se dio prioridad a conseguir que nos remitiesen el cuestionario contestado tanto si había habido recidiva o no y pensábamos que un paciente que no había tenido recidiva presentaba menos motivación para contestar a un cuestionario largo. Para evitar quedarnos sin su respuesta, no se les solicitó que contestasen al resto del cuestionario.

En el estudio de **Mullins**⁵⁸ la mujeres llevaban adrenalina con más frecuencia que los varones (72% vs 66%). En nuestro caso los porcentajes de compra de adrenalina fueron similares entre los 2 sexos (69,12% vs 64,18%).

6.8.2 Prescripción y uso de medicación oral en las recidivas

PRESCRIPCIÓN DE MEDICACIÓN ORAL Y USO DE LA MISMA POR EL PACIENTE

Los pacientes con recidivas que contestaron el cuestionario informaron que tras la primera valoración en la Consulta de Alergia se prescribió tratamiento vía oral (anti-histamínicos H₁ y corticoides) para tratamiento de posibles recidivas en un 69,15% de los pacientes. De estos pacientes un 82,65% compraron la medicación oral. Los porcentajes de compras fueron superiores al 75% para todos los subtipos de anafilaxia, excepto para la anafilaxia por medicamentos que casi llega al 70%, no alcanzando la significación estadística las diferencias de adquisición de medicación oral según subtipos de anafilaxia.

Existen unas proporciones similares, entre los pacientes que tuvieron recidivas, en la adquisición de medicación oral y su uso, no siendo estadísticamente diferente en los distintos subtipos de anafilaxia tanto la compra como su uso.

Un 54,26% de los pacientes con recidivas (o un 78,46% de los que se les había prescrito) tomó la medicación oral prescrita cuando presentó un nuevo episodio de anafilaxia, porcentaje mayor a la auto-administración de adrenalina que fue del 30,74% y 49,15% del total o de los que sabían que tenían que comprar adrenalina respectivamente. El mayor uso de la medicación oral frente a la auto-administración de adrenalina se mantuvo en todos los subtipos de anafilaxia.

El porcentaje de pacientes a los que se les había prescrito medicación oral y que compraron medicación oral para el tratamiento de sus recidivas fue superior al de la adrenalina (82,87% frente a 67,15%), relación que se mantuvo para todos los subtipos de anafilaxia.

En todos los subtipos de anafilaxia y por tanto de forma global la adquisición y el auto-tratamiento con medicación oral fue mayor que la adquisición y la auto-administración de adrenalina.

La prescripción y el uso de medicación oral para tratamiento de futuras recidivas no se ha estudiado en las series sobre recurrencias de anafilaxia, probablemente porque no está reconocida su eficacia para el tratamiento de las anafilaxias, a pesar que en todas las series^{60,121,127} son los medicamentos más usados incluida la adrenalina. En el estudio de **Simons y col**¹²⁶ también se usa más frecuentemente otra mediación que la adrenalina para el tratamiento de la anafilaxia (en su caso casi la mitad). Esta es una de las discordancias habituales entre los tratamientos recomendados en las guías y la práctica habitual, que puede deberse a muchas razones: cultura médica, exageración de los efectos de los esteroides orales, desconocimiento de la adrenalina, miedo a sus efectos secundarios, etc.

6.8.3 Otros tratamientos usados en las recidivas en los Servicios de Urgencias

En relación al tratamiento con **anti-histamínicos H₁** no existieron diferencias significativas según los diferentes subtipos de anafilaxia. Sin embargo, si existieron diferencias significativas en el uso de **esteroides** utilizándose más en la anafilaxia por alimentos y en la idiopática (80 y 90,48% respectivamente).

Con respecto a otros tratamientos como **infusión de líquidos o medicación inhalada** no hubo diferencias de uso en relación a los diferentes subtipos de anafilaxia.

Por lo tanto, hemos podido comprobar que en el tratamiento en Urgencias de los episodios de recidiva de la anafilaxia, los esteroides son los fármacos más usados en todos los subtipos de anafilaxia siendo los anti-histamínicos H₁ el segundo grupo más usado.

Se observó mayor tendencia a usar adrenalina y esteroides en función de la severidad de la anafilaxia, no observándose dicha tendencia en el uso de anti-histamínicos H₁.

Otros tratamientos como **beta-2 agonistas, teofilinas, medicaciones inotrópicas o anti-histamínicos H₂** se usaron sólo en un 24,02% de los casos. En estos fármacos también se objetivó un mayor uso en función de la gravedad de la anafilaxia.

En el estudio ya comentado realizado por nuestro grupo acerca de la incidencia de la anafilaxia en Urgencias⁶⁰ y en relación al tratamiento administrado, se objetivó que el

uso de esteroides (73,9%) y de anti-histamínicos H₁ (79,9%) fue también mayor que el uso de adrenalina (11,55%) como ocurre en el tratamiento en Urgencias de los episodios de recidiva de la anafilaxia.

Este mayor uso en Urgencias de esteroides y anti-histamínicos H₁ que hemos observado en nuestros estudios es una tendencia general del tratamiento de la anafilaxia en la mayoría de las Urgencias como se ha observado en varios estudios. Así en el estudio multicéntrico comentado de **Gaeta y col**¹²⁷ donde evalúan la incidencia y manejo de las reacciones alérgicas agudas y la anafilaxia vistas en Urgencias desde 1993 a 2004, objetivan que en el caso de la anafilaxia el tratamiento recibido fue: anti-histamínicos H₁ 63%, corticoides 61%, adrenalina 50%, anti-histamínicos H₂ 38%, y Beta-2 agonistas 13%.

6.9 CONOCIMIENTO Y EVITACIÓN DEL PACIENTE DE LOS EPISODIOS DE ANAFILAXIA

Respecto al conocimiento por parte del paciente de la causa de su anafilaxia destaca el hecho de que más del 50% refiere desconocer la misma. Sólo un 70% de pacientes con anafilaxia por himenópteros refiere conocer la causa de su anafilaxia. Sin embargo, la mayoría del los pacientes (>80%) pese a no conocer la causa de la misma refieren evitar las casusas que producen anafilaxia, existiendo diferencias significativas según los subtipos siendo más frecuente la evitación en alimentos y menos en ejercicio. Esta discordancia puede deberse a una interpretación no exacta por parte del paciente de la pregunta realizada acerca de si conocían previamente la causa de su anafilaxia, o puede ser que los pacientes hayan contestado que no la conocían refiriéndose a que todavía no había sido diagnosticada aunque los pacientes ante la sospecha la evitaban. Otra razón posible es que los pacientes cuando contestan a la primera pregunta estén aludiendo a no estar conformes con la causa dada por sus alergólogos o que no hayan entendido las causas dadas por éstos como responsables de sus anafilaxias, lo que no impide que traten de evitar las causas hipotéticas o los agentes implicados en las teorías etiológicas que los pacientes imaginan o especulan o deciden o creen que son responsables de sus anafilaxias, que es la realidad a la que aludiría la segunda pregunta según los pacientes.

De nuevo el conocimiento y evitación del paciente de las causas desencadenantes de anafilaxia no se ha estudiado en las series sobre recurrencias de anafilaxia, con lo que no podemos establecer comparaciones.

6.10 DEBILIDADES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Al realizar el estudio de la recidiva de la anafilaxia según la respuesta de los pacientes nos puede haber afectado el *sesgo de memoria* ya que el paciente puede no acordarse de datos de episodios ocurridos hace mucho tiempo, puede confundir el presentar asma, urticaria, u otra enfermedad alérgica o no alérgica con los episodios de anafilaxia, o puede olvidar algún episodio de anafilaxia presentado o la fecha exacta.

Este sesgo de memoria se vió claramente cuando analizamos las diferencias de fechas de la primera recidiva, con los datos del cuestionario y los de la historia clínica.

Los análisis realizados en este estudio, con persistencia de los mismos factores cuando se hace en la cohorte total y en submuestras de la serie total con datos fiables, nos lleva a pensar que este sesgo de memoria ha diluido los hallazgos y las diferencias entre los pacientes, por lo que pensamos que los hallazgos sobre los factores que favorecen la recurrencia de la anafilaxia tienen una fuerte evidencia. Hay que destacar también, que los datos de este estudio son una estimación de la recidiva de la anafilaxia y de sus factores de riesgo y que nos dan una idea global de las cifras aproximadas de recurrencias de anafilaxia y los principales factores de riesgo que facilitan la aparición de recidivas de anafilaxia.

Puede haber existido un *sesgo de muestreo* en relación al hecho de que la gran mayoría de los pacientes que conforman la serie proceden sobre todo de la base de datos de la Consulta de Alergia del HUFA, y que por tanto tengan características diferentes a pacientes con anafilaxia que no hayan acudido para su valoración a la Consulta de Alergia. Se ha intentado incluir a todos los pacientes que han tenido anafilaxia y que han sido atendidos en los diferentes niveles asistenciales de la Sanidad Pública en el Área de influencia del HUFA, para recoger así todo el espectro de la enfermedad anafiláctica que acude al dispositivo público sanitario, pero solo se han podido recoger los pacientes vistos

en Atención Primaria y en Urgencias de HUFA correspondientes a los años 2004-2005 fecha en la que se generalizó el uso de la historia clínica informatizada en los centros de salud y en Urgencias del HUFA. No obstante en un estudio realizado por nuestro grupo⁶², hasta un 75,6% de los pacientes con anafilaxia que fueron atendidos en todos los niveles asistenciales públicos de la ciudad de Alorcón por anafilaxia durante 2 años, fueron finalmente valorados por la Unidad de Alergia del HUFA. Por todo ello creemos que en nuestra serie de anafilaxia están la gran mayoría de los pacientes con anafilaxia del área de influencia de nuestro hospital y representa adecuadamente a toda la población con anafilaxia.

Por otra parte, en muchos de los estudios de recidiva de anafilaxia con los que hemos estado estableciendo las comparaciones de nuestros resultados, también se observa que los pacientes provienen mayoritariamente de Consultas de Alergia, con lo cual este sesgo es compartido por todos los estudios que han valorado las recidivas de anafilaxia.

También puede haber influido en nuestros resultados un *sesgo de no respuesta*. En nuestro estudio el porcentaje de respuesta fue del 58,66%, considerándose un valor intermedio al encontrado en estudios que también utilizan cuestionarios domiciliarios o entrevistas telefónicas para el estudio de la recidiva de la anafilaxia (desde un 33,45% de respuesta que obtiene **Webb y Lieberman**⁵⁴ hasta un 80% que obtiene **Gold y Sainsbury**⁵⁷), si bien en algunos estudios el número de pacientes a estudiar era menor. La estrategia seguida en estos estudios ha sido similar a la nuestra, es decir, envío de cuestionario domiciliario y/o entrevista telefónica. Por ejemplo **Web y Lieberman**⁵⁴ enviaron un cuestionario domiciliario sin especificar el número de veces, **Mullins**⁵⁸ envió un cuestionario domiciliario realizando un segundo reenvío y una posterior llamada telefónica a los no respondedores, **Shadick y col**³⁶ enviaron 3 cuestionarios domiciliarios, **Gold y Sainsbury**⁵⁷ realizaron llamadas telefónicas en 4 ocasiones y **Cianferoni y col**⁵² llamadas telefónicas sin especificar número de veces.

En los anteriores estudios además de no especificar la frecuencia de la/s modalidad/es utilizada/s, en los que han realizado tanto cuestionario domiciliario como entrevista telefónica tampoco se ha especificado el porcentaje de respuesta de ambas modalidades ni han analizado si los pacientes que responden a una u otra modalidad tienen características distintas como hemos observado en nuestro estudio. Nosotros sí hemos

estudiado como la práctica de las 2 modalidades de conseguir las respuestas de los pacientes nos ha permitido obtener respuestas de pacientes con recidivas de anafilaxia y los que no las tuvieron, por lo que creemos que nos hemos aproximado a las verdaderas incidencias de los pacientes que tuvieron o no tuvieron recidivas. De otra manera con sólo la modalidad de correo hubiésemos conseguido una incidencia falsamente elevada al responder con esta modalidad de manera mayoritaria los pacientes con recidivas de anafilaxia.

En el análisis de la validez externa del cuestionario obtuvimos un índice Kappa moderado (0,43) indicando una concordancia aceptable en la valoración de la presencia o no de recidiva por parte de los 2 observadores del estudio piloto (alergólogo encuestador / responsable del paciente y alergólogo investigador / valorador del cuestionario). No obstante, el no haber conseguido una concordancia mayor puede deberse a que el paciente cuando responde a las preguntas del cuestionario relacionadas con los síntomas, haya podido confundir los síntomas presentados por otras patologías como por ejemplo asma o urticaria con los síntomas de los episodios de anafilaxia.

Otro factor que puede haber influido en los resultados, sobre todo en la diferencia de incidencia acumulada y tasa de recidiva de la anafilaxia total entre nuestro estudio y otros como el de **Mullins**⁵⁸, es la decisión que se tomó en el que se consideraba como máximo número de recidivas (7) lo cual no se ha tenido en cuenta en los otros estudios. No se consideró, como ha quedado dicho, un número mayor de 7 recidivas para no incluir los episodios de los pacientes con anafilaxia idiopática los cuales sabemos, por la práctica habitual, que suelen ser numerosos según la óptica de los pacientes, podían sesgar los resultados hacia un sentido y podían a tener un excesivo peso en los hallazgos finales. Para intentar superar esta pérdida de información y ponderar el número de episodios de anafilaxia de forma homogénea entre todos los subgrupos de anafilaxia, se agruparon los episodios en cuartiles, con lo cual nos da una información cuantitativa del número de recurrencias de cada subtipo de anafilaxia

El haber intentado recoger un gran tiempo de evolución desde que sucedieron los episodios de anafilaxia considerados los primeros, nos ha permitido ver la evolución de la enfermedad no sólo en los 2-3 años siguientes al episodio, sino a lo largo de 10-20 años.

Esto ha podido colaborar a que no exista fiabilidad de los datos por el sesgo de memoria pero nos ayuda a ver más como se comporta la enfermedad con mas tiempo de evolución.

El haber realizado varios análisis multivariantes, con diferentes muestras y que sus resultados siempre hayan apuntado en la misma dirección, nos hace pensar que nuestros hallazgos son robustos y por tanto reales.

7. CONCLUSIONES



CONCLUSIÓN PRINCIPAL

- **La tasa de incidencia de la primera recurrencia de anafilaxia** fue de 3,2 primeras recurrencias por 100 pacientes-año (IC 95% 2,83-3). **La tasa de recurrencia simple anual total** fue de 4,48 recurrencias por 100 pacientes-año (IC 95% 4,06-4,95). Estas tasas son similares a un estudio británico⁴⁸ de Atención Primaria y claramente inferior a un estudio australiano⁵⁸ procedente de Consultas de Alergia. Probablemente diferencias en el tipo de población de cada uno de los estudios puedan explicar estas diferencias.

CONCLUSIONES SECUNDARIAS

- En los diferentes análisis multivariantes realizados, ajustados con diferentes variables clínicas y demográficas, se objetivó que las anafilaxias con menor posibilidad de presentar recidivas fueron la anafilaxia por fármacos en todos los modelos acuñados, y la anafilaxia por anisakis en 3 de los 5 modelos utilizados.
- En relación al auto-tratamiento observamos que los pacientes que sabían que tenían que comprar adrenalina, y a pesar de que se les prescribe adrenalina, la compran (67,15%) y la usan (49,15%) no en todas las ocasiones. Sin embargo adquieren (82,87%) y usan (78,46%) más la medicación oral prescrita.
- En los Servicios de Urgencias también se observó que los esteroides (71,14%) fueron los fármacos más usados siendo los anti-histamínicos H₁ (45,27%) la segunda familia más usada y la adrenalina por debajo de los dos previos (25,5%). Llamamos la atención sobre el mayor porcentaje de auto-administración de adrenalina que su administración en Urgencias.
- En relación a las medidas de evitación observamos que los pacientes las realizan en gran medida (85,93%) a pesar de referir no conocer la causa de su anafilaxia en un 61,69% de los casos.

8. BIBLIOGRAFÍA



1. Lieberman PL, Kaliner MA, Lockey RF, Simon FER. **The Allergy Archives: Pioneers and Milestones.** J Allergy Clin Immunol. 2006; 117:478-482.
2. Lieberman PL. **Anaphylaxis.** In Adkinson NF, Brochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER, eds. Middleton's Allergy, Principles and Practice, 7th edn. Mosby, Elsevier; 2009.p. 1027-1049.
3. Leone R, Conforti A, Venegoni M, Motola D, Moretti U, Meneghelli I, et al. **Drug-induced anaphylaxis:case/non-case study based on Italian Pharmacovigilance database.** Drug Safety. 2005;28(6):547-556.
4. Sicherer SH, Sampson HA. **Food Allergy.** J Allergy Clin Immunol. 2006; 117(2):S470-S475.
5. Hetner D, Casdell SM. **Latex Allergy: an update.** Anesth Analg. 2003; 96:1219-1229.
6. Audicana M, Fernández Corres L, Muñoz D, Fernández E, Navarro JA, Del Pozo MD. **Recurrent Anaphylaxis due to anisakis simplex parasitizing sea-fish.** J Allergy Clin Immunol. 1995;96(4):558-560.
7. Charpin D, Birnbaum J, Vervloet D. **Epidemiology of hymenoptera allergy.** Clin Exp Allergy. Review. 1994 (11);24:1010-1015.
8. Castell MC, Horan SF, Sheffer AL. **Exercise-induced anaphylaxis.** Curr Allergy Asthma Rep. Review. 2003;3:15-21.
9. Tejedor MA, Sastre J, Sanchez-Hernández J, Perez C, De la Hoz B. **Idiopathic anaphylaxis: a descriptive study of 81 patients in Spain.** Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2002;88(3):313-318.
10. Kemp SF, Lockey RF. **Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms.** J Allergy Clin Immunol. 2002; 110 (3): 341-348.
11. 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. 1999; 104 (2, Part 1): 452-456.
12. Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. **Anaphylaxis in the United States: an investigación into its epidemiology.** Arch Intern Med. 2001; 161:15-21.
13. Simons FER, Chad Z, Gold M. **Real-time reporting of anaphylaxis in infants, children and adolescents by physicians involved in the Canadian Pediatric Surveillance Program.** J Allergy Clin Immunol. 2002; 09: S 181.
14. Brown AT, McKinnon D, Chu K. **Emergency department anaphylaxis: a review of 142 patients in a single year.** J Allergy Immunol. 2001; 108 (5): 861-866.
15. Peng MM, Jick H. **A population-based study of the incidence, cause, and severity of anaphylaxis in the United Kingdom.** Archives of Internal Medicine. 2004;164(3):317-319.
16. Bohlke K, Davis R, 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. 2004;113(3): 536-542.
17. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. **Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review.** Allergy. 2005;60:443-451.

18. Lieberman PL, Camargo CA, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheick A, Simons FER. **Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group.** *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 2006; 97: 596-602.
19. Clark S, Camargo CA. **Epidemiology of Anaphylaxis.** *Immunol Allergy Clin N Am.* 2007; 27:145-163.
20. Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. **A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force.** *Allergy.* 2001; 56: 813-24.
21. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, 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.* 2004;113 (5): 832-836.
22. Sampson HG, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. **Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium.** *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:391-7.
23. Dannaeus A, Inganas M. **A follow-up study of children with food allergy. Clinical Course in relation to serum IgE-and IgG-antibody level to milk, egg and fish.** *Clin Allergy.* 1981;11:533-539.
24. Sampson HA, Scanlon SM. **Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis.** *J Pediatr.* 1989;115:23-27.
25. García-Ara C, Boyano Martínez MT, Martín Esteban M, Martín Muñoz MF, Díaz Pena JM, Ojeda Casas JA. **Therapeutic approach to and prognosis of food allergy.** *Allergol Immunopathol.* 1996;24(Suppl 1):31-35.
26. Boyano-Martínez T, Garcia-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Esteban M. **Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy.** *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110 (2): 304-309.
27. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. **The natural history of egg allergy.** *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6): 1413-1417.
28. James JM, Sampson HA. **Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow milk allergy.** *J Pediatr.* 1992;121:371-377.
29. Tikkanen S, Kokkonen J, Juntti H, Niinimäki A. **Status of children with cow's milk allergy in infancy by 10 years of age.** *Acta Paediatr.* 2000;89:1174-1180.
30. Wood RA. **The natural history of food allergy.** *Pediatrics.* 2003; 111:1631-1637.
31. Cantani A, Micera M. **Natural history of cow milk allergy in infancy by 10 years of age.** *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2004;8:153-164.
32. Schubert KC, Lichtenstein LM, Sobotka AK, Szklo M, Kwiterovich KA, Valentine MD. **Epidemiologic study of insect allergy in children. II. Effect of accidental stings in allergic children.** *J Pediatr.* 1983;102:361-365.
33. Reisman RE. **Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions.** *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 90(3): 335-339.
34. Golden DB, Marsh DG, Freidhoff LR, Kwiterovich KA, Addison B, Kagey-Sobotka A et al. **Natural History of Hymenoptera venom sensitivity in adults.** *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:760-767.

35. Fernández J, Soriano V, Mayorga L, Mayor M. **Natural History of hymenoptera venom allergy in eastern Spain.** Clin Exp Allergy. 2005; 35: 179-185.
36. Shadick NA, Liang MH, Partridge A, Bingham C, Wrigth E, Fossel AH, Sheffer AL. **The natural History of exercise-induced anaphylaxis: survey results from a 10-year follow-up study.** J Allergy Clin Immunol. 1999; 104(1): 123-127.
37. Khan DA, Yocum MW. **Clinical course of idiopathic anaphylaxis.** Ann Allergy. 1994; 73 (4): 370-4.
38. Boxer M, Greenberg PA, Patterson R. **Clinical summary and course of idiopathic anaphylaxis in 73 patients.** Arch Intern Med. 1987;147:269-272.
39. Wong S, Dykewicz MS, Patterson R. **Idiopathic anaphylaxis. A clinical summary of 175 patients.** Arch Intern Med. 1990;150:1323-1328.
40. Orfan NA, Stoloff RS, Harris KE, Patterson R. **Idiopathic anaphylaxis: total experience with 225 patients.** Allergy Proc. 1992; 13(1): 35-43.
41. Ditto AM, Harris K, Krasnick J, Miller MA, Patterson R. **Idiopathic anaphylaxis: a series of 335 cases.** Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 1996; 77: 285-291.
42. Sheikh A, Alves A. **Age, sex, geographical and socio-economic variations in admissions for anaphylaxis: analysis of four years of english hospital data.** Clin Exp Allergy. 2001; 31: 1571-1576.
43. Simons FER, 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. 2002; 110(4):647-651.
44. Pumphrey RS. **Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction ?.** Curr Opin in Allergy Clin Immunol. 2004; 4: 285-290.
45. Simon MR, Mulla ZD. **A population-based epidemiologic analysis of deaths from anaphylaxis in Florida.** Allergy. 2008; 63: 1077-1083.
46. González-Pérez A, Aponte Z, Fernández Vidaurre C, García Rodríguez Luis Alberto. **Anaphylaxis epidemiology in patients with and without asthma: A United Kingdom database review.** J.Allergy Clin Immunol. 2010;125(5):1098-1104.e1.
47. Cianferoni A, Novembre E, Mugnaini L, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N et al. **Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: an 11-year retrospective review (1985-1996).** Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2001; 87: 27-32.
48. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, St Sauver JL, Weaver A et al. **The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: A report from the Rochester Epidemiology Project.** J Allergy Clin Immunol. 2008;122(6):1161-1165.
49. Pumphrey RS. **Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions.** Clin Exp Allergy. 2000;30:1144-1150.
50. Black CD, Peterson S, Simons FER. **Epinephrine for outpatient treatment of anaphylaxis: a population-based study.** J Allergy Clin Immunol. 2001, 107:S 59.
51. Camargo CA, Clark S, Kaplan MS, Lieberman P, Word RA. **Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States.** J Allergy Clin Immunol. 2007;120:131-136.
52. Cianferoni A, Novembre E, Pucci N, Lombardi E, Bernardini R, Vieruci A. **Anaphylaxis: a 7-year follow-up survey of 46 children.** Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2004; 92 (4): 464-468.

53. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. **Anaphylaxis: a review of 266 cases.** Arch Intern Med. 1995;155(16): 1749-1754.
54. Webb LM, Lieberman P. **Anaphylaxis: a review of 601 cases.** Annals of Allergy, Asthma&Immunology. 2006;97:39-43.
55. Dibs SD, Baker MD. **Anaphylaxis in children: a 5-year experience.** Pediatrics. 1997; 99 (1): e 7.
56. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Mugnaini L, Caffarelli C, Cavagni G et al. **Anaphylaxis in children : clinical and allergologic features.** Pediatrics. 1998 ; 101(4) : e 8.
57. Gold MS, Sainsbury R. **First Aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen).** J Allergy Clin Immunol. 2000; 106 (Number 1. Part 1): 171-176.
58. Mullins R.J. **Anaphylaxis: risk factors for recurrence.** Clin Exp Allergy. 2003; 33:1033-1040.
59. Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ. **Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940000 inhabitants of the Swis Canton Bern.** Clin Exp Allergy. 2004; 34: 285-290.
60. Moro Moro M, Tejedor Alonso MA Esteban Hernández J, Múgica García MV Rosado IngelmoA, Vila Albelda C. **Incidence of Anaphylaxis and Subtypes of Anaphylaxis in a General Hospital Emergency Department.** Journal Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21:142-149.
61. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Esteban Hernández J, Múgica García MV , Vila Albelda C, Rosado Ingelmo A, Pérez Encinas M, Almanzar Abreu WL. **Incidence of anaphylaxis in hospitalized patients.** Int Arch Allergy and Immunology. 2011; 156:212-220.
62. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Múgica García MV, Esteban Hernández J, Vila Albelda C, Rosado Ingelmo A, Pérez Encinas M, Sanz Sacristan J, Hernández A. **Incidence of anaphylaxis in the city of Alcorcon (Spain). A based population study.** Remitido para publicar a Clin Exp Allergy.
63. Brown S. **Clinical features and severity grading of anaphylaxis.** J Allergy Clin Immunol. 2004; 114(2): 371-76.
64. Pascual C,Martín Esteban M, Crespo JF. **Fish allergy: evaluation of the importance of cross-reactivity.** J Pediatr. 1992;121 (5 Pt2):S29-34.
65. Leung P, Chou W, Duffey S, Kwan H, Gershwin M, Chu K. **IgE reactivity against a cross-reactive allergen in crustacea and mollusca: evidence for tropomyosin as the common allergen.** J Allergy Clin Immunol. 1996;98:954-61.
66. Pastorello EA, Incorvaia C, Pravettoni V, Ortolani C. **Crossreactions in food allergy.** Clin Rev Allergy Immunol. 1997;15:415-27.
67. Reese G, Lehrer S. **Food allergen cross-reactivity and clinical significance.** Ann Allergy Asthma Immunol. 2000;85:431-3.
68. Rodríguez J, Crespo JF, López-rubio A, de la Cruz Bertolo J,Ferrandovivas P,Vives R et al. **Clinical cross-reactivity among foods oh the Rosacea family.** J Allergy Clin Immunol. 2000;106: 183-9.
69. Martelli A, de Chiara A, Corvo M, Restani P, Fiocchi A. **Beef allergy in children with cow's milk allergy; cow's milk allergy in children with beef allergy.** Ann Allergy Asthma Immunol. 2002;89:38-43.
70. Van Ree R. **Clinical importance of cross-reactivity in food allergy.** Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004;44:235-240.

71. Audicana M, Bernaola G, Urrutia I, Echechipia S, Gastaminza G, Muñoz D et al. **Allergic reactions to betalactams: studies in a group of patients allergic to penicillin and evaluation of cross-reactivity with cephalosporin.** *Allergy*.1994;49:108-113.
72. Baldo BA. **Penicillins and cephalosporins as allergens-structural aspects of recognition and cross-reactions.** *Clin Exp Allergy*.1999;29:744-749.
73. Romano A, Gueant-Rodríguez RM, Viola M, Pettinato R, Gueant JL. **Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins.** *Ann Intern Med*. 2004;141:16-22.
74. Antúnez C, Blanca-López N, Torres MJ, Mayorga C, Pérez-Inestrosa E, Montánez MI et al. **Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation off cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins.** *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:404-410.
75. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. **Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs and their pathogenesis.** *J Allergy Clin Immunol*. 1977;60:276-84.
76. Settipane RA, Stevenson DD. **Cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive subjects with asthma.** *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84:26-33.
77. Stevenson DD, Hougham AJ, Schrank PJ, Goldlust B, Wilson RR. **Salsalate cross-sensitivity in aspirin-sensitive asthmatic patients.** *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:749-58.
78. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T. **Tolerance to non steroidal antiinflammatory drugs:results of drug challenges in 98 patients.** *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:678-685.
79. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Ortega N, Carrillo T. **Anaphylactoid reaction due to non-steroidal anti-inflammatory drugs:clinical and cross-reactivity studies.** *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78:293-296.
80. Lieberman P. **Distinguishing anaphylaxis from other serious disorders.** *J Resp Dis*.1995;16:411-420.
81. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, Lang DM, Bernstein IL, Nicklas RA. **The diagnosis and management of anaphylaxis : An updated practice parameter.** *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:S483-523..
82. López de Ullibarri Galparsoro I, Pita Fernández S. **Medidas de concordancia: el índice Kappa.** *Cad Aten Primaria*. 1999; 6: 169-171.
83. Bland JM, Altman DG. **Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement.** *Lancet*. 1986; 1: 307-310.
84. Pita Fernández S, Valdés Cañedo FA. **Determinación de factores pronósticos.** *Cad Aten Primaria*. 1997;4:26-29.
85. StataCorp. 2007. **Stata Statistical Software: Stata Base Reference Manual**, Volume 2, I-P. Release 10. Comando ologit-Ordered logistic regression. College Station, TX: StataCorp LP.
86. Willian D. Dupot, **Statistical modelling for biomedical researchers. A simple introduction to the Analysis of complex data.** Cambridge University Press, Cambridge UK, 2002.
87. StataCorp. 2007. **Stata Statistical Software: Stata User's Guide.** Release 10. College Station, TX: StataCorp LP.
88. Szklo M, Nieto J. **Epidemiología intermedia.** Madrid: Editorial Díaz de Santos, 2003.

89. Rothman K J, Greenland S. **Modern Epidemiology** (2nd Ed). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998.
90. Pértegas Díaz S, Pita Fernández S. **Cálculo del tamaño muestral para la determinación de factores pronósticos**. Cad Aten Primaria. 2002; 9: 30-33.
91. Pérez-Francés C, Tejedor MA, De la Hoz B, Puras A. **Anaphylaxis: a descriptive study of 182 patients**. J.Allergy Clin Immunol. 1995 p368 Abstract.
92. Acero S, Tabar AI, García BE, Echechipía S, Olaguibel JM. **Anafilaxia: diagnóstico etiológico**. Alergol Inmunol Clin. 1999;3:133-137.
93. Cosmes PM, Domínguez C, Moreno Ancillo A. **Anafilaxia en el norte de Extremadura**. Alergol Inmunol Clin. 2002;17:8-12.
94. Pumphrey RS, Stanworth SJ. **The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England**. Clinical and Experimental Allergy. 1996;26:1364-1370.
95. World-wide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. **The International Study of Asthma and allergies in childhood (ISAAC) steering committee**. Lancet. 1998;351:1232-55.
96. Janson C, Anto J, Burney P, et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far?. **The European Community Respiratory Health Survey II**. Eur Respir J. 2001;18(3):598-611.
97. Sullivan TJ, Wedner J, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. **Skin testing to detect penicillin allergy**. J Allergy Clin Immunol. 1981;68:171-180.
98. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramón E et al. **Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to betalactam antibiotics**. J Allergy Clin Immunol. 1999;103:918-24.
99. **Consumo farmacéutico por grupos terapéuticos, edad y sexo (II) Indicadores**. Instituto de Información Sanitaria, Mayo 2005. Ministerio de Sanidad y Consumo (http://mspani.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Consumo_farmacéutico_por_tramos_edad_ysexoII/Final.pdf).
100. Kaufman DW, Judith P, Kelly JP. **The international collaborative study of severe anaphylaxis. Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: an international study**. Pharmacoepidemiology and drug safety. 2003;12:195-202.
101. **Estudio de utilización de AINE en España entre 1992 y 2006**. Ministerio de Sanidad y Política Social. (<http://www.aemps.es/profHumana/observatorio/docs/AINE.pdf>).
102. Czerniawska-Mysik G, Szczeklik A. **Idiosyncrasy to pyrazolone drugs**. Allergy. 1981;36:381-384.
103. Del Pozo MD, Lobera T, Blasco A. **Selective hypersensitivity to diclofenac**. Allergy. 2000;55:412.
104. Van Puijenbroek EP, Egberts AC, Meyboon RH, Leufkens HG. **Different risk for NSAID-induced anaphylaxis**. Ann Pharmacoter. 2002;36:24-9.
105. Himly M, Jahn-Schmid B, Pitterrtschatscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F et al. **IgE-mediated immediate type hypersensitivity to the pyrazolone group propyphenazone**. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(4):882-888.
106. **Uso de antibióticos en España**. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS). Publicación 2006. (http://www.aemps.es/profHumana/evo_uso_antibioticos96_06.pdf).

107. **La Alimentación en España 2007. Consumo total (Hogares + Hostelería / Restauración + Instituciones).** Ministerio agricultura, pesca y alimentación. ([http://www.marm.es/es\(alimentacion/consume-y/consumo_07_tcm7-7813.pdf\)](http://www.marm.es/es(alimentacion/consume-y/consumo_07_tcm7-7813.pdf))).
108. Fernández Rivas M, Van Ree R, Cuevas M. **Allergy to Rosaceae fruits without related polinosis.** J Allergy Clin Immunol. 1997;100:128-733.
109. Sánchez Monge R, Lombardero M, García Sellés FJ, Barber D, Salcedo G. **Lipid transfer proteins are relevant allergens in fruit allergy.** J Allergy Clin Immunol. 1999;103:514-9.
110. Fernández Rivas M, González-Mancebo E, Rodríguez-Pérez R, Benito C, Sánchez-Monge R, Salcedo G et al. **Clinically relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, Pru p 3, in the Spanish population.** J Allergy Clin Immunol. 2003;112:789-795.
111. Fernández Rivas M, Bolhaar S, González-Mancebo E, Asero R, Van Leeuwen A, Bohle B et al. **Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of plant food allergies.** J Allergy Clin Immunol. 2006;118:481-488.
112. Vadas P, Gold M, Pereleman B, Liss GM, Lack Gideon, Blyth et al. **Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis.** N Engl J Med 2008;358:28-35.
113. Kemp SF, Lieberman P. **Inhibitors of angiotensin I: potential hazards for patients at risk for anaphylaxis?** Ann Allergy Asthma Immunol. 1997;78:527-9.
114. Florian S, Krauth MT, Simonitsch-Klupp I, Sperr WR, Fritsche-Polanz R, Sonneck K et al. **Indolent systemic mastocytosis with elevated serum tryptase, absence of skin lesions, and recurrent severe anaphylactoid episodes.** Int Arch Allergy Immunol. 2005;136:273-280.
115. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. **Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review.** Allergy. 2005;60:443-451.
116. Greenberger PA, Rotskoff BD, Lifschultz B. **Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid diseases.** Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;98:252-257.
117. Lieberman P. **Epidemiology of anaphylaxis.** Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008;8(4): 316-320.
118. Landwehr LP, Boguniewicz M. **Current perspectives on latex allergy.** J Pediatr. 1996;128:305-312.
119. Nieto A, Estornell F, Mazón A, Reig C, Nieto A, García-Ibarra F. **Allergy to latex in spina bífida: a multivariate study of associated factors in 100 consecutive patients.** J Allergy Clin Immunol. 1996;98 (3): 501-507.
120. Mazón A, Nieto A, Estornell F, Nieto A, Reig C, García-Ibarra F. **Factors that influence the presence of symptoms caused by latex allergy in children with spina bifida.** J Allergy Clin Immunol. 1997;99(5):600-604.
121. Brown AF, McKinnon D, Chu K. **Emergency department anaphylaxis: a review of 142 patients in a single year.** J Allergy Clin Immunol. 2001;108:861-866.
122. Brown SG, Blackman KE, Stenlake V, Heddle RJ. **Insect sting anaphylaxis: prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation.** J Emerg Med. 2004;21:149-154.
123. Golden DBK. **Insect allergy.** In Adkinson NF, Brochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER, eds. Middleton's Allergy, Principles and Practice, 7th edn. Mosby, Elsevier; 2009. p. 1005-1017.
124. Kenneth J Rothman, **Epidemiology.** An introduction. Oxford 2002, University Press.
125. Simons KJ, Simons FER. **Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues.** Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010;10:354-361.

126. Simons FER, Clark S, Camargo CA Jr. **Anaphylaxis in the community: learning from the survivors.** J Allergy Clin Immunol. 2009;124(2):301-306.
127. 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. 2007;98:360-365.