

El test actualmente disponible comercialmente es el ImmunoCAP Tryptase (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Sweden). La muestra debe recogerse en un tubo vacío o con coagulante indicado para la obtención de suero (tubo de bioquímica general).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se empleará el programa SPSS para Windows (SPSS, Chicago, IL, EE.UU.).

Las variables continuas se expresan mediante la media y la desviación estándar (DE), las cualitativas como valor exacto y porcentaje. Las diferencias de medias se calcularon mediante la t de student para variables independientes. Las diferencias entre proporciones se estimaron mediante la prueba de la Ji-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher. Se ha considerado significativo en todo el análisis un valor de $p \leq 0.05$ en pruebas bilaterales.

ASPECTOS ETICOS

Al tratarse de un estudio observacional no se contemplan riesgos para el paciente atribuibles a su inclusión en el estudio. Los riesgos que pueda experimentar el paciente son propios de las técnicas diagnósticas y terapéuticas habitualmente realizadas por indicación clínica en esta patología. No se contemplan por el hecho de la inclusión en el estudio pruebas diagnósticas ni tratamientos distintos a los habitualmente utilizados en estos pacientes. Tampoco se prevén visitas de revisión adicionales a las clínicamente indicadas.

Se mantendrá la confidencialidad y anonimato de los datos individuales de los pacientes incluidos en el estudio.

El investigador deberá realizar el estudio respetando los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki y en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, así como cumplir los requisitos establecidos en la legislación española: la Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación biomédica, Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, de 13 de Diciembre, y los demás requisitos establecidos en la legislación española al respecto. En cumplimiento de lo establecido en la declaración de Helsinki, será responsabilidad del investigador informar al paciente sobre su participación en el

estudio, de la naturaleza del mismo, sus propósitos, procedimientos, duración estimada, los potenciales riesgos y beneficios relacionados con la participación en el estudio, explicando de forma clara en qué consiste la participación en el mismo. Una vez aclaradas las posibles dudas, el investigador deberá obtener el consentimiento informado y voluntario del paciente.

Protección de los datos

En este estudio se recogerán los datos personales de todos los pacientes del ensayo (iniciales, fecha de nacimiento) y los datos en relación con el proceso.

Todos los datos se archivarán electrónicamente y serán manejados con confidencialidad estricta.

Durante la documentación y el análisis, los pacientes estarán solamente identificados por su código individual de paciente, mientras todos los nombres de los sujetos serán mantenidos en secreto por el investigador.

Se respetarán todos los requisitos legales acerca de la protección de datos y de confidencialidad.

PLAN DE TRABAJO

1-Inicio del proyecto: octubre 2018-diciembre 2018, elaboración del protocolo de investigación, hoja de recogida de datos y base de datos Excel. Revisión bibliográfica. Preparación manuscrito para Comité de Ética.

2-Enero 2019-octubre 2019: recolección de datos e introducción en la base de datos.

3-Noviembre 2019-diciembre 2019: análisis de datos, revisión y preparación de los resultados. Redacción y revisión del manuscrito para su publicación.

Investigador principal:

Dra. Paola Carrillo Fernández-Paredes

Facultativo Especialista Urgencias y Alergología

C/ Mezquita s/n, 30202, Cartagena, Murcia.

Teléfono: 968 12 86 00

Investigadores colaboradores:

Dr. Juan Miguel Berrospi Melgarejo

Facultativo Especialista Urgencias

C/ Mezquita s/n, 30202, Cartagena, Murcia.

Teléfono: 968 12 86 00

Dr. Linder Eduardo Cárdenas Bravo

Facultativo Especialista Urgencias

C/ Mezquita s/n, 30202, Cartagena, Murcia.

Teléfono: 968 12 86 00

Distribución de tareas del equipo investigador

Investigador principal:

- Realizará la búsqueda bibliográfica y elaborará el protocolo de investigación con las hojas de base de datos.
- Se encargará de realizar el análisis estadístico.
- Deberá cumplir con los requisitos del protocolo y se responsabilizará de que la información sea exacta siguiendo el protocolo.
- Se encargará de que las personas que colaboran en el estudio cumplan con el protocolo y legislación.
- Redactará el manuscrito para publicación.

Investigadores colaboradores:

- Cumplir con las normas del protocolo.
- Cumplimentar los formularios y actualizar la base de datos.
- Revisión de los resultados y manuscrito final.

El diagnóstico de la anafilaxia fue clínico, mediante la enumeración de todos los síntomas y signos presentados por el paciente (tabla 1). Todos los pacientes fueron sometidos a una detallada anamnesis sobre los antecedentes personales de atopia, la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), el uso de betabloqueantes y los posibles desencadenantes como alimentos, fármacos o himenópteros. Así mismo, también se recogió el uso de adrenalina en la primera atención urgente.

Tabla 1. Criterios clínicos para el diagnóstico de anafilaxia

1. La anafilaxia es muy probable cuando se cumple uno de los 3 siguientes criterios: Inicio agudo (minutos a horas) de un síndrome que afecta a la piel y/o mucosas (por ejemplo, urticaria generalizada, prurito, eritema, “flushing” (sofoco), edema de labios, úvula o lengua), junto con al menos uno de los siguientes:
 - a. *Compromiso respiratorio (por ejemplo, disnea, sibilancias, estridor, disminución del PEF, hipoxemia)*
 - b. *Disminución de la PA o síntomas asociados de disfunción orgánica (por ejemplo, hipotonía, síncope, incontinencia)*
2. Aparición rápida (de minutos a algunas horas) de dos o más de los siguientes síntomas tras la exposición a un alérgeno potencial para ese paciente:
 - a. *Afectación de piel y/o mucosas*
 - b. *Compromiso respiratorio*
 - c. *Disminución de la PA o síntomas asociados de disfunción orgánica*
 - d. *Síntomas gastrointestinales persistentes (por ejemplo, dolor abdominal cólico, vómitos)*
3. Disminución de la PA en minutos o algunas horas tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente:
 - a. *Lactantes y niños: PA baja o descenso superior al 30% de la PA sistólica*
 - b. *Adultos: PA sistólica inferior a 90mm Hg o descenso superior al 30% sobre la basal*

Se determinó la gravedad de la anafilaxia, según los criterios establecidos de acuerdo a la Guía de actuación en Anafilaxia: Galaxia 2016 y a la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) (tabla 2).

Tabla 2 Clasificación de los grados de severidad de anafilaxia

Anafilaxia leve	Eritema, urticaria, angioedema
Anafilaxia moderada	Signos o síntomas que sugieren afectación respiratoria, cardiovascular o gastrointestinal, como disnea, estridor, sibilancias, náuseas, vómitos, mareo, sudoración, opresión torácica, sensación de garganta ocupada o dolor abdominal.
Anafilaxia grave	Cianosis, saturación O ₂ < 92% (94% en niños), hipotensión, confusión, hipotonía, pérdida de consciencia, o incontinencia.

APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS

Nuestro estudio pretende demostrar la utilidad de los valores de triptasa sérica como marcadores de severidad en la anafilaxia. Hasta ahora son utilizados como marcadores de enfermedad, y son pocos los estudios realizados hasta la fecha con esta finalidad.

La anafilaxia es una reacción severa que en ocasiones puede comprometer la vida del paciente, y disponer de un marcador que se correlacione con la severidad, sería muy útil sobre todo como factor pronóstico en la anafilaxia.

CONFLICTO DE INTERESES

Declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

MEMORIA ECONOMICA

PRESUPUESTO	EUROS
Adquisición de bienes y contratación de servicios: (Inventariable, fungible y otros gastos)	Reactivos triptasa-12 eu Jeringas, agujas y tubos-1 eu
SUBTOTAL	Reactivos triptasa: 2200 eu Jeringas, agujas y tubos: 180 eu
Viajes y dietas: asistencia a congresos o reuniones científicas	600-800 eu
TOTAL	3000 eu

FINANCIACION

Los autores no han recibido ningún patrocinio ni ayuda económica para la realización de este proyecto.



BIBLIOGRAFIA

1. Muraro A, Roberts G et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014 Aug; 69 (8): 1026-45
2. Johansson SGO, Bieber T 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: 832-836.
3. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 584-91.
4. V Cardona Dahl, Grupo de trabajo de la Guía GALAXIA de actuación en anafilaxia. *Guía de actuación en anafilaxia. Med Clin (Barc)* 2011; 136 (8): 349-355
5. Guilarte M, Sala Cunill A, Luengo O, Labrador-Horrillo M, Cardona V. The mast cell, contact and coagulation system connection in anaphylaxis. *Front. Immunol* 2017 Jul; 8: 846.
6. Sala-Cunill A, Björkqvist J, Senter R, Guilarte M, Cardona V, Labrador M, Nickel KF, Butler L, Luengo O, Kumar P, Labberton L, Long A, Di Gennaro A, Kenne E, Jämsä A, Krieger T, Schlüter H, Fuchs T, Flohr S, Hassiepen U, Cumin F, McCrae K, Maas C, Stavrou E, Renné T. Plasma contact system activation drives anaphylaxis in severe mast cell-mediated allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Apr;135(4):1031-43
7. Benjamin D. McNeil, Priyanka Pundir, Sonya Meeker, Liang Han, Bradley J. Udem, Marianna Kulka and Xinzhong Dong. Identification of a mast cell specific receptor crucial for pseudoallergic drug reactions. *Nature*. 2015 March 12; 519 (7542): 237-241
8. De Schryver S, Halbrich M, Clarke A, La Vieille S, Eisman H, Alizadehfar R, Joseph L, Morris J, Ben-Shoshan M. Tryptase levels in children presenting with anaphylaxis: Temporal trends and associated factors. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr;137(4):1138-1142.

9. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, Decker WW, Kanthala AR, Bellolio MF, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:748-752.
10. Brown SG, Blackman KE, Heddle RJ. Can serum mast cell tryptase help diagnose anaphylaxis? *Emerg Med Australas* 2004; 16: 120-4.
11. Enrique E, García-Ortega P, Sotorra O, Gaig P, Richart C. Usefulness of UniCAP-Tryptase fluoroimmunoassay in the diagnosis of anaphylaxis. *Allergy* 1999; 54: 602-6.
12. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ J, Li CL, Schwartz LB, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001; 25: 603-25.
13. Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Estes O, Garriga T, Vicario M, Guilarte M. Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for the diagnosis of anaphylaxis in 102 patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 160 (2): 192-9.
14. Visscher PK, Vetter RS, Camazine S. Removing bee stings. *Lancet* 1996; 348: 301-2.
15. Mclean-Tooke AP, Bethune CA, Fay AC, Spickett GP. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ* 2003; 327: 1332-5.
16. Brown SGA. Cardiovascular aspects of anaphylaxis: implications for treatment and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 359-64.
17. Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer JJ, Lang DM, Bernstein IL, Nicklas RA. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: S483-523.
18. Rainbow J, Browne GJ. Fatal asthma or anaphylaxis? *Emerg Med J* 2002; 19: 415-7.
19. Thomas M, Crawford I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emerg Med J* 2005; 22: 272-3.

20. Brown SGA, Blackman KE, Stenlake V, Heddle RJ. Insect sting anaphylaxis; prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation. *Emerg Med J* 2004; 21: 149-54.
21. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, Simons FE. H (1)-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2007; 62: 830-7.



ANEXOS

Anexo 1. Tabla 3 Hoja de recogida de datos

NHC	GRAVEDAD			NIVELES TRIPTASA		
	LEVE	MODERADA	GRAVE	PRIMERA (INMEDIATA)	SEGUNDA (2H)	TERCERA (24H)



Anexo 2. Hoja de información al paciente

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Niveles de triptasa como marcador pronóstico de severidad en la anafilaxia

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra Paola Carrillo Fernández-Paredes

Servicio de Urgencias. H General Universitario Santa Lucia

CENTRO: H General Universitario Santa Lucia

1. INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

La anafilaxia es una reacción alérgica grave de instauración rápida y potencialmente mortal. Las causas más frecuentes de anafilaxia a nivel global son los fármacos, seguido por los alimentos y las picaduras de himenópteros.

La prueba de laboratorio actualmente disponible y más sensible para apoyar el diagnóstico clínico de anafilaxia es la triptasa sérica.

Se trata de un estudio observacional y prospectivo de una cohorte de pacientes diagnosticados de anafilaxia que hayan sido atendidos en el servicio de urgencias del Hospital General Universitario Santa Lucía, desde enero de 2019 hasta diciembre de 2019.

El estudio consistirá en utilizar la información de su enfermedad, de forma anónima, junto a la de otros pacientes para aumentar el conocimiento sobre esta patología.

No está prevista la realización de ninguna prueba diagnóstica ni ninguna modificación en su tratamiento distintos a lo que se considere indicado para su enfermedad. Las pruebas realizadas y los tratamientos serán los mismos con independencia de su participación en el estudio.

4. CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Indicar el nombre del médico, dirección profesional y teléfono o correo electrónico de contacto. Indicar la identidad del sujeto para cumplir con algún requisito del estudio se debe explicar en este apartado, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones.

Igualmente, se le informa que se han tomado por el promotor del estudio/ensayo todas las medidas de seguridad establecidas en el Real Decreto REAL DECRETO 1720/2007, de 21 de diciembre por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y que está sometido a todas las prescripciones que les sean aplicables previstas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

5. REVOCACIÓN Y DESISTIMIENTO

Se le informa igualmente que el presente consentimiento puede ser revocado, totalmente o para determinados fines, en cualquier momento. Cuando la revocación se refiera a cualquier uso de la muestra, se procederá a su inmediata destrucción, sin perjuicio de la conservación de los datos resultantes de las investigaciones que se hubiesen realizado con carácter previo.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas a cualquiera de los investigadores responsables y en cualquier momento durante su participación en él.

Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parecen incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

6. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores lo consideran oportuno porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Anexo 3. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Niveles de triptasa como marcador pronóstico de severidad en la anafilaxia

Yo (nombre y apellidos).....en calidad de..... (relación con el participante) de.....(nombre y apellidos del participante).

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: (nombre del investigador)

Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- En mi presencia se ha dado a.....(nombre del participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar. Presto mi conformidad para que(nombre del participante) participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- Accedo a que las muestras de sangre o tejidos obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad:

SI

NO

Fecha y firma del representante

Fecha y firma del investigador