



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MASTER

**“Niveles de triptasa como marcador pronóstico de severidad en la
anafilaxia”**

Alumno: Paola Carrillo Fernández-Paredes

Tutor: Dr. Francisco Javier Fernández Sánchez

Curso: 2017-2018



Fecha y firma del estudiante

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Carrillo', is written over a horizontal line.

Paola Carrillo

Firma del tutor/tutores

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Fernández', is written over a horizontal line.

Javier Fernández

RESUMEN / PALABRAS CLAVE

Introducción

Desde el punto de vista clínico, se entiende la anafilaxia como un síndrome complejo, con la aparición rápida de síntomas y signos derivados de la liberación generalizada de mediadores de mastocitos y basófilos tanto a nivel cutáneo, como en otros órganos, que se puede desencadenar tanto por mecanismos inmunológicos como no inmunológicos.

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

Objetivos

-Determinar si los niveles de triptasa son marcadores de severidad en la anafilaxia

Diseño y métodos

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

El diagnóstico de la anafilaxia será clínico, mediante la enumeración de todos los síntomas y signos presentados por el paciente. Todos los pacientes fueron sometidos a una detallada anamnesis.

Se determinará 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).

En todos los pacientes se determinarán los niveles de triptasa en suero tras la instauración del tratamiento (se considera el valor de 11,4 ng/ml límite superior en población sana). Se realizará extracción de 3 muestras seriadas.

Palabras clave

Anafilaxia, severidad, niveles séricos de triptasa, pronóstico, prueba de laboratorio, urgencias

ABSTRACT/KEYWORDS

Introduction

From the clinical point of view, anaphylaxis is understood as a complex syndrome, with the rapid onset of symptoms and signs derived from the generalized release of mediators of mast cells and basophils both at the cutaneous level, and in other organs, which can be triggered by immunological mechanisms as non-immunological.

The currently available and most sensitive laboratory test to support the clinical diagnosis of anaphylaxis is serum tryptase.

Objectives

-Determine if tryptase levels are markers of severity in anaphylaxis

Design and methods

This is an observational and prospective study of a cohort of patients diagnosed with anaphylaxis who are treated in the emergency department of the Santa Lucía General University Hospital, from January 2019 to December 2019.

The diagnosis of anaphylaxis will be clinical, by enumerating all the symptoms and signs presented by the patient. All patients underwent a detailed anamnesis.

The severity of anaphylaxis will be determined, according to the criteria established according to the Action Guide in Anaphylaxis: Galaxy 2016 and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI).

Serum tryptase levels will be determined in all patients after the initiation of treatment (the value of 11.4 ng / ml upper limit in the healthy population is considered). Three serial samples will be extracted.

Keywords

Anaphylaxis, severity, serum levels of tryptase, prognosis, laboratory test, emergency

INDICE

▪ ASPECTOS PRELIMINARES:	
▪ RESUMEN/PALABRAS CLAVE.....	3
▪ CUERPO DEL TFM:	
▪ INTRODUCCION.....	6
-Clasificación y criterios de gravedad de la anafilaxia.....	10
-Justificación e identificación del problema.....	14
▪ HIPOTESIS.....	15
▪ OBJETIVOS.....	15
▪ METODOLOGÍA.....	16
-Tipo de estudio.....	16
-Selección de sujetos.....	16
-Definición y recogida de variables.....	16
-Análisis estadístico.....	17
▪ ASPECTOS ÉTICOS.....	18
▪ PLAN DE TRABAJO.....	19
▪ APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS.....	22
▪ CONFLICTO DE INTERESES.....	22
▪ MEMORIA ECONÓMICA.....	22
▪ FINANCIACIÓN.....	23
▪ BIBLIOGRAFÍA.....	24

INTRODUCCION

No existe una definición de anafilaxia universalmente admitida, lo que conduce con frecuencia a una confusión en el diagnóstico y en el tratamiento.

La European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) define la anafilaxia como una reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica, grave y que amenaza la vida^{1,2}.

La “Guía española de actuación en Anafilaxia: GALAXIA” considera que la anafilaxia es una reacción alérgica grave de instauración rápida y potencialmente mortal.

Si tenemos en cuenta un punto de vista más clínico, entenderíamos una anafilaxia como un síndrome complejo, con la aparición rápida de síntomas y signos derivados de la liberación generalizada de mediadores de mastocitos y basófilos tanto a nivel cutáneo, como en otros órganos, que se puede desencadenar tanto por mecanismos inmunológicos como no inmunológicos³.

Para algunos autores resulta discutible el diagnóstico de anafilaxia en pacientes con urticaria y síntomas de afectación de otros órganos si no está asociada hipotensión u obstrucción de la vía aérea.

La prevalencia de la anafilaxia está entre 0,5-2% de la población, con una mortalidad de alrededor de 0,05-1%.

Existen pocos datos sobre la incidencia de la anafilaxia en la población general, difícilmente comparables debido a la gran variabilidad en los criterios de selección, población diana y la falta de una definición universalmente aceptada.

Continúa siendo una patología *infra diagnosticada* por parte de los médicos e *infra reconocida* por parte de los pacientes, ocasionando un tratamiento inadecuado en muchos casos. Por dicho motivo, es importantísimo saber identificar una anafilaxia, ya que cualquier médico puede presenciar una anafilaxia y con un tratamiento precoz y dirigido se pueden evitar los casos fatales, que pueden ocurrir en gente joven, sin patología de base, y que serían evitables si se hubieran identificado correctamente.

En España, las causas más frecuentes de anafilaxia a nivel global son los fármacos, seguido por los alimentos y las picaduras de himenópteros en la mayoría de series publicadas⁴.

La frecuencia en cada una de ellas varía en función del grupo de edad, así los fármacos son la causa más frecuente en adultos y los alimentos en niños.

Según la edad, los alimentos más frecuentemente implicados son ³:

-adultos: frutas, frutos secos, marisco y pescado.

-niños: huevo, leche, frutos secos, pescado y marisco.

Los fármacos más frecuentemente implicados son antibióticos betalactámicos, antiinflamatorios no esteroideos, otros agentes antiinfecciosos no betalactámicos y medios de contraste radiológicos. El látex constituye una causa importante en el medio hospitalario.

La anafilaxia se produce por una liberación de los mediadores mastocitarios y de basófilos. Esta liberación se puede producir por tres mecanismos distintos:

1. Siempre se ha pensado que una anafilaxia se debía a una reacción de hipersensibilidad tipo I, mediada por IgE, en la que existe una primera fase de sensibilización y posteriormente, en una re-exposición al alérgeno, éste se une a la IgE fijada al receptor de alta afinidad de la IgE (FcεRI) de la superficie celular del mastocito y de los basófilos, produciendo una activación celular y una liberación de los mediadores mastocitarios.

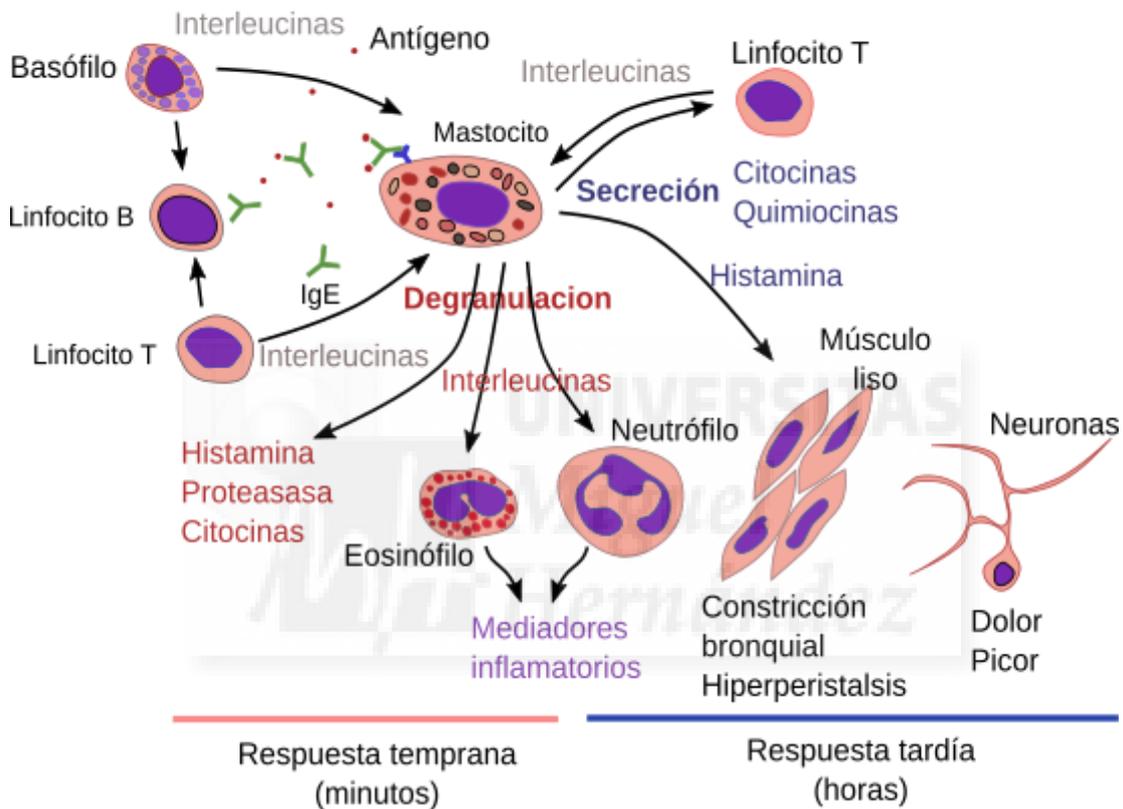
Actualmente, aunque la anafilaxia mediada por IgE es la más frecuente, se han descrito otros mecanismos inmunológicos y no inmunológicos que también pueden producir liberación de mediadores y desencadenar la sintomatología.

2. Algunos de los mecanismos inmunológicos, no mediados por IgE descritos, son los que incluyen complejos antígeno-IgG, activación del complemento y del sistema de la coagulación^{5,6}.

3. Algunas de las causas de activación mastocitaria que no implican un mecanismo inmunológico son el ejercicio físico, el aire frío, al alcohol, al veneno de insectos, contrastes radiológicos, drogas... se trata de la liberación inespecífica de mediadores de los mastocitos (Fig 1). A veces puede estar implicado más de un mecanismo en un mismo paciente. Clásicamente, los mastocitos han sido activados por los anticuerpos IgE pero los mastocitos tienen como única propiedad la respuesta independiente de los anticuerpos hacia un grupo de sustancias catiónicas llamadas secretagogos, que incluyen péptidos inflamatorios y drogas asociados a algunos tipos de alergia. Los receptores de estas sustancias se han estudiado durante décadas. En un

estudio, estos secretagogos activaron mastocitos en el ratón, tanto *en vivo* como *in vitro*, a través del receptor MrgprB2, el ortólogo de la proteína G humana (GPCR), MrgprX2⁷.

Fig 1. Activación mastocitaria



Por dicho motivo, es importante una historia clínica muy detallada interrogando al paciente sobre comida, medicamentos, ejercicio y drogas en los minutos-horas previas a la reacción, para poder reconocer la posible causa.

El diagnóstico de anafilaxia es fundamentalmente clínico. Esto implica que es crucial el rápido reconocimiento de los signos y síntomas de la anafilaxia para poder iniciar precozmente el tratamiento y evitar un desenlace fatal.

Es muy importante poder identificar el agente causal y, así, poder evitar nuevos episodios.

En ocasiones, se asocia anafilaxia solo cuando hay una reacción alérgica sistémica acompañada de hipotensión, es decir, un shock anafiláctico.

Se debe sospechar anafilaxia cuando aparece de una forma aguda (en minutos o pocas horas) un síndrome rápidamente progresivo que afecta a la piel y/o mucosas y que se acompaña de compromiso respiratorio y/o circulatorio ¹.

La mayoría de anafilaxias cursan con síntomas cutáneos (>80%), y con este criterio al menos un 80% de las anafilaxias serán identificadas.

Sin embargo, existen presentaciones menos típicas que no podrían ser identificadas, como pueden ser la que cursan sin afectación en la piel (hasta un 20%), o las que se presentan como hipotensión exclusivamente.

También se tiene que tener en cuenta que la exposición a un alérgeno potencial o ya conocido por parte del paciente apoya el diagnóstico. Por todo ello, se han añadido 2 criterios diagnósticos clínicos de sospecha de anafilaxia.

Por tanto, la anafilaxia es muy probable cuando se cumplen uno de los tres criterios siguientes ¹:

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

-Compromiso respiratorio (ej. Disnea, sibilancias, estridor, disminución del pico flujo espiratorio, hipoxemia)

-Disminución de la tensión arterial o síntomas asociados de disfunción orgánica (ej. Hipotonía, síncope, incontinencia)

2. Aparición rápida de dos o más criterios, tras la exposición a un alérgeno potencial:

-Afectación de piel y/o mucosas

-Compromiso respiratorio

-Disminución de la tensión arterial o síntomas asociados

-Síntomas gastrointestinales persistentes

3. Disminución de la tensión arterial en minutos o algunas horas tras la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente.

-*Lactantes y niños*: tensión arterial baja o descenso superior al 30% de la sistólica

-*Adultos*: tensión arterial sistólica inferior a 90mmHg o descenso superior al 30% sobre la basal.

Cuando existe afectación cardiovascular con hipotensión hablaremos de shock anafiláctico.

En el diagnóstico clínico de la anafilaxia no existe ningún signo o síntoma patognomónico aunque es típica la rápida progresión de la gravedad e intensidad de la sintomatología y esta característica es válida para todos los grupos de edad. Sin embargo, los niños son menos proclives a desarrollar compromiso circulatorio. En niños, los síntomas respiratorios y digestivos son predominantes en un porcentaje similar y son los que más se asocian entre sí⁸.

CLASIFICACIÓN Y CRITERIOS DE GRAVEDAD DE LA ANAFILAXIA

La gravedad de la anafilaxia se relaciona con la rapidez en la progresión de los síntomas, con el tipo de antígeno, con la vía de entrada y con los órganos afectados.

Valorar la gravedad inicial de la reacción puede ser difícil porque los síntomas pueden variar en minutos. Los síntomas pueden ser leves en un primer momento, pero tardar en reconocerlos puede llevar a un desenlace fatal debido a un posterior colapso vascular o a una obstrucción de la vía aérea.

Es fundamental en la evaluación inmediata del paciente con anafilaxia seguir los protocolos ABCDE que permiten evaluar la situación respiratoria, cardiovascular y el estado neurológico del paciente.

Factores como la edad avanzada, la presencia de patología respiratoria (especialmente asma) o cardiovascular asociada, el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o betabloqueantes, o una mastocitosis de base, se han asociado con reacciones graves y mayor mortalidad.

En niños menores de 2 años es frecuente el decaimiento y el llanto. En niños mayores, principalmente en asmáticos, suele iniciarse una tos persistente que progresa rápidamente a ronquera y sibilancias.

Existen diversas clasificaciones de la gravedad de las reacciones alérgicas sistémicas. La que se expone a continuación, la divide en grado leve, moderada y grave aunque las reacciones leves no se corresponden al diagnóstico de anafilaxia según los criterios de NIAID/ FAAN (National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network)⁹.

1. ANAFILAXIA GRADO LEVE: afectación de piel y tejido subcutáneo exclusivamente. Consiste en eritema generalizado, urticaria o angioedema.

2. ANAFILAXIA GRADO MODERADO: afectación de aparato respiratorio, cardiovascular o gastrointestinal. Puede aparecer náuseas, vómitos o dolor abdominal. También, disnea, sibilantes, estridor, mareo, diaforesis o sensación de cierre faríngeo.
3. ANAFILAXIA GRADO GRAVE: cursa con hipoxemia, hipotensión o compromiso neurológico. Aparece cianosis o saturación de oxígeno <92%, hipotensión (tensión arterial sistólica <90 mmHg), confusión, colapso, pérdida de consciencia o incontinencia.

En todo paciente que ha sufrido una anafilaxia es muy importante valorar posibles factores que pueden predecir un desenlace fatal.

Los factores clínicos de riesgo de gravedad para la anafilaxia según describió *Simons y colaboradores* son: edad, factores de riesgo cardiovascular (dislipemia, cardiopatía isquémica, diabetes, hipertensión arterial), asma bronquial, rinitis, mastocitosis y estar en tratamiento con algunos fármacos (beta-bloqueantes, IECAs y antidepresivos).

Generalmente, el diagnóstico de anafilaxia es fácil de sospechar, sobre todo si hay síntomas cutáneos presentes y existe el antecedente inmediato de administración de un fármaco o exposición a un alérgeno. Sin embargo, cuando las manifestaciones cutáneas no están presentes o se produce un colapso vascular aislado y no se puede hacer una historia, la anafilaxia se puede confundir con otras patologías que cursan con afectación cardiovascular o respiratoria y con las que se debe establecer un diagnóstico diferencial ^{1,4}.

- Urticaria y angioedema: idiopática, déficit c1 inhibidor
- Enfermedades que simulan edema de la vía respiratoria alta: distonías por fármacos, reflujo esofágico
- Síndrome que cursan con eritema o “flushing”: carcinoide, post-menopáusico, inducido por alcohol, VIPomas, carcinoma medular de tiroides
- Síndromes neurológicos: epilepsia, ictus
- Otras causas de shock
- Distrés respiratorio agudo: asma bronquial, tromboembolismo pulmonar, crisis de pánico, laringoespasma, disfunción de cuerdas vocales
- Otros: reacciones vasovagales, escombroidosis, sulfitos, enfermedad del suero, feocromocitoma.

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

Anteriormente se usaba la histamina, pero dado su rápida metabolización y su difícil procesamiento, actualmente se recomienda usar la triptasa sérica, que es mucho más estable y tiene una vida media más larga.

La triptasa es una proteasa neutra específica de los mastocitos. Cuando se libera, ejerce su función más allá de los lugares de activación del mastocito. Así, los niveles circulantes de triptasa solo aumentan tras la activación mastocitaria masiva, como ocurre en la anafilaxia o en la mastocitosis (donde hay un aumento del número de mastocitos).

La triptasa sérica alcanza su pico máximo a los 60-90 minutos del inicio de los síntomas y permanece elevada durante unas 5 horas, disminuyendo de forma progresiva en las horas siguientes. Se recomienda realizar determinaciones seriadas de los valores de triptasa sérica para aumentar la sensibilidad de la prueba: una en el momento de la llegada a urgencias, otra entre los 60-90 minutos del inicio de la reacción y otra a las 4-6 horas¹⁰.

La concentración normal de triptasa total sérica determinada mediante fluoroenzimoinmunoanálisis (UniCAP, Termofisher) es inferior a 13.5 µg/l. una elevación de al menos dos veces el valor basal es sugestivo de anafilaxia¹¹. Si la triptasa basal es superior a 20 µg/l, hay que descartar mastocitosis asociada a anafilaxia¹².

Los niveles normales de triptasa sérica durante un episodio clínicamente compatible con una anafilaxia no descartan el diagnóstico, ya que hay situaciones donde la triptasa puede no aumentar, ya que su sensibilidad se estima alrededor del 60-70%¹³.

Una vez el episodio de anafilaxia se haya resuelto, se deberá solicitar una triptasa basal (mínimo una semana después de la resolución de los síntomas) para descartar que el paciente tenga una mastocitosis y que sus niveles basales son normales.

Los principios básicos de tratamiento de la reacción anafiláctica son los mismos para todos los grupos de edad. La retirada del alérgeno no siempre es posible. Debe tenerse en cuenta:

-Suspender la administración de fármacos supuestamente responsables de la anafilaxia.

-Retirar el aguijón tras picadura de abeja ¹⁴.

-No intentar provocar el vómito en una anafilaxia producida por alimentos, pero si retirar restos alimentarios de la boca.

-Evitar productos de látex (guantes, sondas...) si se sospecha alergia al mismo.

-No retrasar el tratamiento definitivo si la evitación del alérgeno no es fácil.

La anafilaxia es una causa infrecuente, pero potencialmente reversible, de parada cardiorrespiratoria.

Los principales fármacos utilizados son:

Adrenalina (epinefrina)

Es el fármaco más eficaz para el tratamiento de la anafilaxia ¹⁵. Presenta un inicio de acción rápido y una vida media corta con un estrecho margen terapéutico-tóxico.

La vía intramuscular (IM) es la vía de elección para administrar la adrenalina. El mejor sitio de administración es la cara anterolateral del muslo.

No existen contraindicaciones absolutas en el uso de adrenalina y es el tratamiento de elección en situación de anafilaxia ^{16,17}.

Autoinyectores de adrenalina

Los pacientes con riesgo de reacciones anafilácticas deben llevar consigo autoinyectables de adrenalina, con el fin de poder utilizarlos en caso de reacción.

Broncodilatadores y oxígeno

Los broncodilatadores beta-adrenérgicos deben utilizarse siempre que el paciente presente broncoespasmo durante una anafilaxia ¹⁸. Además, están indicados en el tratamiento del broncoespasmo refractario a adrenalina.

Glucagón

Los pacientes que reciben beta-bloqueantes pueden ser resistentes al tratamiento con adrenalina y desarrollar hipotensión refractaria y bradicardia prolongada.

En estos casos el glucagón está indicado debido a que su acción inotrópica y cronotrópica no está mediada por los receptores beta-adrenérgicos ¹⁹.

También puede plantearse su uso en pacientes cardiopatas en los que la utilización de adrenalina pueda conllevar riesgo.

Reposición de líquidos y fármacos vasopresores

Todos los pacientes con reacción anafiláctica requieren la administración de fluidos de forma precoz²⁰. Esto es debido al incremento de la permeabilidad vascular y la gran extravasación de plasma al espacio intersticial.

Antihistamínicos

Los antihistamínicos constituyen la segunda línea de tratamiento de una reacción anafiláctica. Aunque son escasos los datos que demuestran su eficacia en la anafilaxia, los antihistaminicos pueden contribuir a tratar algunas de las acciones de la histamina durante la reacción²¹.

Su utilización aislada, es insuficiente como tratamiento aislado en una anafilaxia.

Esteroides

Los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o acortar reacciones prolongadas. En el caso de asma asociada, el tratamiento precoz con corticoesteroides es beneficioso tanto en adultos como en niños.

La utilización de glucocorticoides tiene una base empírica en el sentido de que pueden prevenir la aparición de reacciones bifásicas, que podrían darse hasta en el 20 % de los individuos.

JUSTIFICACIÓN E IDENTIFICACION DEL PROBLEMA

El diagnóstico de anafilaxia se basa en los síntomas clínicos a consecuencia de la exposición a un agente causal sospechoso. Dicho diagnóstico clínico se ayuda de un diagnóstico in vitro. Hasta ahora, los únicos marcadores disponibles para el uso rutinario en la práctica diaria son los niveles de histamina en plasma y los niveles totales de triptasa en suero⁴. Su uso se basa en que la histamina y la triptasa contenidas en el mastocito se liberan en la reacción alérgica pero su uso en la anafilaxia tiene grandes limitaciones.

Los niveles de histamina en sangre alcanzan un pico a los 5-10 minutos del comienzo de los síntomas y disminuyen a los 60 minutos por su rápido metabolismo, lo que hace prácticamente imposible su utilización en la práctica clínica habitual⁴. Por este motivo, la prueba de laboratorio más usada son los niveles de triptasa en suero.

Aun así, niveles normales de triptasa no excluyen anafilaxia dado que en un número importante de pacientes los niveles de triptasa permanecen inalterados en el episodio agudo⁸. Por ese motivo, se necesitan más estudios que permitan identificar nuevos marcadores más fiables^{5,6,13}.

En la actualidad, la medición de la triptasa sérica es la prueba más útil para el diagnóstico de anafilaxia y debe solicitarse sistemáticamente ante la sospecha clínica de anafilaxia. Puede elevarse en muestras obtenidas entre 15 y 180 minutos después del comienzo de los síntomas. Se aconseja la extracción de un mínimo de 3 muestras seriadas ya que mejora la sensibilidad y especificidad.

Es sabido que en la anafilaxia existe un gran consumo de factores del sistema de contacto y de coagulación, por ello se han publicado algunos estudios al respecto. Un estudio pretendía analizar alguno de estos factores como marcador y se concluyó que niveles altos de factor antiXa y el alargamiento del tiempo de protrombina podían sugerir activación de estas vías⁵. Así mismo, niveles elevados de plasmina y de dímero D podrían también hacer sospechar la activación del sistema de contacto⁵. Otro estudio determinó también el papel del sistema de contacto en la anafilaxia⁶.

La gravedad de la anafilaxia se relaciona con la rapidez en la instauración de los síntomas, el tipo de antígeno y su vía de entrada y de los órganos afectados, así como de los factores propios del paciente como puede ser la edad, patología respiratoria o cardiovascular previa o la mastocitosis de base.

Hasta ahora, el papel de la triptasa como marcador de anafilaxia parece más que evidente, pero hay poca evidencia acerca de su papel como biomarcador de severidad en esta enfermedad.

En nuestro estudio se pretende estudiar los niveles de triptasa en suero para correlacionarlos con la severidad de los síntomas.

HIPOTESIS

En los pacientes diagnosticados de anafilaxia, los niveles de triptasa en suero se relacionan con mayor severidad de los síntomas.

OBJETIVOS

Objetivo principal

-Determinar si los niveles de triptasa son marcadores de severidad en la anafilaxia

Objetivos específicos

-Determinar si los niveles de triptasa se relacionan con la aparición de anafilaxias bifásicas

-Determinar si los niveles de triptasa constituyen un factor pronóstico en la gravedad de la anafilaxia

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

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.

Selección de sujetos

Todos los pacientes diagnosticados de anafilaxia que hayan sido atendidos en el servicio de urgencias del Hospital General Universitario Santa Lucía desde el mes de enero de 2019 hasta el mes de diciembre de 2019.

-Criterios de inclusión

Pacientes diagnosticados de anafilaxia que hayan sido atendidos en el servicio de urgencias del Hospital General Universitario Santa Lucía.

-Criterios de exclusión

Pacientes menores de 18 años, pacientes embarazadas.

Definición y recogida de variables

Se recogerán variables cuantitativas y variables categóricas:

Variables cuantitativas

-Edad en años

-Niveles séricos de triptasa en ng/ml

Variables categóricas

-Sexo, dividido en:

Masculino

Femenino

-Presencia de atopia, definida por:

Dermatitis atópica

Rinoconjuntivitis

Asma bronquial

-Presencia de factores de riesgo cardiovascular, definidos por:

Tabaquismo

Diabetes Mellitus

Hipertension arterial

Dislipemia

-Uso de betabloqueantes

-Tipo de alérgeno, dividido en:

Alimento

Fármaco

Himenóptero

-Nivel de gravedad, dividida en:

Leve

Moderada

Grave

-Uso de adrenalina

-Grupos de edad, divididos entre:

18-40 años

41-95 años

En todos los pacientes se determinará los niveles de triptasa en suero tras la instauración del tratamiento (se considera el valor de 11,4 ng/ml límite superior en población sana). Se realizará extracción de 3 muestras seriadas:

-la primera tras la instauración del tratamiento

-la segunda alrededor de las 2 horas del comienzo de la crisis

-la tercera a las 24 horas de la reacción, para tener un nivel basal

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 pronostico 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