



TESIS DOCTORAL

PERFIL CLÍNICO DE LOS PACIENTES INGRESADOS POR ANAFILAXIA GRAVE EN EL SISTEMA HOSPITALARIO ESPAÑOL: 1997-2011

Autor:

Ana María Nieto Nieto

Director:

Miguel Ángel Tejedor Alonso

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Escuela Internacional de Doctorado

2019

INFORME DEL DIRECTOR DE TESIS PARA LA AUTORIZACIÓN DE DEFENSA DE TESIS DOCTORAL

Profesor: Miguel Angel Tejedor Alonso

Director de la tesis doctoral de D^a Ana María Nieto Nieto
informa favorablemente la solicitud de autorización de defensa de la tesis doctoral con el

Título: PERFIL CLÍNICO DE LOS PACIENTES INGRESADOS POR ANAFILAXIA GRAVE EN EL SISTEMA HOSPITALARIO ESPAÑOL: 1997-2011
presentada por dicha doctoranda.

Programa de Doctorado: Ciencias de la Salud

La tesis está sometida a procesos de confidencialidad: Sí NO

Valoración:

APORTACIONES

1. Confirmación de la presencia de comorbilidades cardíacas y respiratorias como factores que aumenta la gravedad de la anafilaxia
2. Mayor comorbilidad, diferente a la respiratoria y digestiva, representada por la puntuación de Elixhauser, como cofactor que aumenta la gravedad de la anafilaxia. Este factor de mayor comorbilidad ha sido descrito escasamente
3. La anafilaxia por hidatidosis y las alteraciones de la coagulación como cofactores relacionadas con la gravedad de la anafilaxia, no descritas previamente en la literatura.

PUBLICACIONES

1. AM Nieto-Nieto, MA Tejedor-Alonso, E Farias-Aquino, M Moro-Moro, A Rosado-Ingelmo, A González-Moreno, A. Gil de Miguel. Clinical profile of patients with severe anaphylaxis hospitalized in the spanish hospital system: 1997-2011- J Investig Allergol Clin Immunol 2017; Vol. 27(2):111-126 . doi: 10.18176/jiaci.0146.

VALORACIÓN GLOBAL

La tesis reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Se autoriza la presentación de la tesis como compendio de publicaciones: Sí NO

Fecha

23-Setiembre 2019

Firma





(En el caso de que se trate de directores externos a la universidad, se incluirá a continuación la ratificación razonada del tutor)

**RATIFICACIÓN RAZONADA DE LA AUTORIZACIÓN DE DEFENSA DE LA TESIS DOCTORAL
POR EL TUTOR**

D Jesús Esteban Hernández

Tutor de D^a Ana María Nieto Nieto ,

en el programa de doctorado en Ciencias de la Salud ,

A la vista de las razones expuestas en el informe del Director de las tesis, se ratifica el referido informe para la autorización de la defensa doctoral presentada por dicha doctoranda.

Fecha: 23/09/2019

Firma:

Jesús Esteban Hernández

Jesús Esteban
Hernández

Firmado digitalmente por Jesús
Esteban Hernández
Fecha: 2019.09.24 09:59:15 +02'00'

AGRADECIMIENTOS

*Me gustaría manifestar, en primer lugar, mi más profundo agradecimiento al **Dr. Miguel Ángel Tejedor Alonso**, Jefe de la Unidad de Alergología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón y profesor asociado de la Universidad Rey Juan Carlos por la dirección de esta tesis. Este proyecto ha podido materializarse gracias a él, a su constante estímulo y a su generosidad y paciencia infinita para dedicar su tiempo a corregirme todas las veces que ha sido necesario y apoyarme para que siguiera adelante. Y, sobre todo, quisiera destacar del Dr. Tejedor, además de sus grandes cualidades como clínico e investigador; su cercanía, humildad (siendo uno de los referentes internacionales en el estudio de la Anafilaxia), accesibilidad y capacidad para transmitir y “contagiar” la idea de que la investigación clínica abre nuevos horizontes de conocimiento.*

*También quiero agradecer a mi tutor **Dr. Jesús Esteban Hernández**, profesor del Área de Medicina y Salud Pública de la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad Rey Juan Carlos por toda la ayuda y el apoyo con los aspectos relacionados con el programa de doctorado en Ciencias de la Salud.*

*A la “**Subdirección General del Instituto de Información Sanitaria**” por habernos facilitado los datos del CMBD para el estudio.*

*A todos mis compañeros de la **Unidad de Alergia**: adjuntas, residentes, enfermeros y auxiliares, quiero agradecerles, además de sus consejos y ánimos constantes, todo lo que me han enseñado y hemos compartido en estos años; tanto a los que están actualmente en el Servicio como a los que aunque estén en otros lugares, siguen presentes y cercanos y pertenecen a la “familia Alergia HUFA”. Este Servicio de Alergia es el lugar donde me formé como residente y ahora tengo la inmensa suerte de poder continuar como adjunta.*

*A los compañeros en la Escuela de Doctorado, especialmente a la ya doctora en Ciencias de la Salud, **Ana Arredondo**, “vecina” de Unidad en el hospital, por servirme de ejemplo con su brillante tesis y por no dejar de animarme a continuar cada vez que*

*me veía; y, por supuesto, a **Eulàlia Grifol** nuestra bibliotecaria, por toda su ayuda con las búsquedas y gestores bibliográficos.*

Y finalmente, quiero agradecer y dedicar este trabajo a mi hijo Pablo, al que tanto tiempo he robado y tanta alegría me da cada día y a Hubert, mi marido, por toda su paciencia, ayuda y generosidad, a él he recurrido en los peores momentos y siempre me ha dado el apoyo necesario para continuar . También a mis padres y hermano por estar a mi lado, por todo su amor, por haberme educado, apoyado, acompañado y animado constantemente y al resto de mi familia, también a los que ya no están, pero se hubieran sentido contentos de verme finalizar este proyecto.

*"Dans la vie, rien n'est à craindre,
tout est à comprendre..."*

*No hay que temer a nada en la vida,
Sólo tratar de comprender...*

Marie Curie

A Pablo y Hubert.
A mis padres y a mi hermano.
A la memoria de Marie Thérèse.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS , GRÁFICOS Y FIGURAS	3
LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	7
RESUMEN	9
1.INTRODUCCIÓN	13
1.1-Definición, diagnóstico, presentación clínica y escalas de gravedad de la anafilaxia	15
1.1.1-Definición	15
1.1.2. Diagnóstico	20
1.1.3-Presentacion clínica y escalas de gravedad de la anafilaxia	21
1.2-Frecuencia de la anafilaxia grave y muerte por anafilaxia.....	34
1.3- Cofactores y factores que pueden aumentar la gravedad de los episodios de anafilaxia.....	37
1.4-Factores de riesgo asociados a los episodios graves de anafilaxia. Principales estudios.....	41
1.5-Análisis de los principales estudios sobre gravedad de la anafilaxia. Limitaciones y debilidades	62
1.6. Utilización de índices de comorbilidad.....	70
1.7. Justificación de la tesis.....	80
2-OBJETIVOS	81
Objetivo principal	83
Objetivos secundarios	83
3-MÉTODOS	85
3.1-Diseño y selección de casos.....	87
3.2-VARIABLES que definen la gravedad	94
3.3-Análisis estadístico	95
3.4-Potencia del estudio	97
3.5-Aspectos legales	99
4- RESULTADOS.....	101
4.1- Resultados generales.....	103
4.2-Estudio de sensibilidad	134
4.3-Estudio de las comorbilidades diferentes de las enfermedades respiratorias y cardiovasculares.....	137
4.4-Enfermedades más frecuentes en los grupos de códigos más implicados como factores de riesgo de gravedad de la anafilaxia.....	141
4.5-Correlación entre los resultados	147

5-DISCUSIÓN	150
5.1- Hallazgos principales del estudio	151
5.2-Utilización de los diagnósticos secundarios como comorbilidades.....	153
5.3-Utilización de índices de comorbilidad en menores de 18 años.....	154
5.4-Comparación entre los índices de comorbilidad utilizados	155
5.5-Ausencia de indicador de diagnósticos previos al ingreso en el estudio	156
5.6-Edad como factor de riesgo en anafilaxias graves.....	157
5.7-Enfermedades cardiovasculares y anafilaxias graves	159
5.8-Enfermedades respiratorias y anafilaxias graves	164
5.9-Coagulopatías y trastornos de fluidos y electrolitos	166
5.10-Índices de comorbilidad y gravedad.....	169
5.11-Causas de anafilaxia y gravedad.....	170
5.12-Factores asociados con anafilaxia mortal	173
5.13-Correlaciones entre las variables del estudio.....	174
5.14-Consideraciones finales sobre los resultados.....	174
5.15-Limitaciones del estudio	175
5.16-Fortalezas del estudio	177
6-CONCLUSIONES	179
Principal	181
Secundarias	181
7-BIBLIOGRAFÍA	183
8-ANEXOS	197
ANEXO 1- Artículo publicado con resultados de la tesis	199
ANEXO 2- Mención 2017 del Hospital Universitario Fundación Alcorcón al artículo publicado.....	217
ANEXO 3- Accésit Premios Profesor Alberto Oehling 2018 al artículo Publicado	219

ÍNDICE DE TABLAS , GRÁFICOS Y FIGURAS

Tabla 1-Definición de la Anafilaxia según el consenso NIAID/FAAN	21
Tabla 2-Escala de MUELLER (1966).....	24
Tabla 3-Escala de RING Y MESSMER (1977).....	25
Tabla 4-Escala de SAMPSON (2003).....	26
Tabla 5-Escala de BROWN (2004).....	27
Tabla 6-Escala de MURARO (2007).....	28
Tabla 7- Gradación de Reacciones Adversas Sistémicas tras inmunoterapia .2010 (WAO) ...	29
Tabla 8-Escala de NIGGEMANN (2016).....	30
Tabla 9-Propuesta de Modificación (2017) Reacciones Adversas Sistémicas de la WAO (2010)	32
Tabla 10-Estudios sobre gravedad de la anafilaxia	59
Tabla 11-Gravedad de la anafilaxia según comorbilidades valoradas en los principales estudios	66
Tabla 12-Gravedad de la anafilaxia y variables de desenlace en los principales estudios publicados	68
Tabla 13-Comorbilidades del Índice de Charlson.....	71
Tabla 14-Puntuación asignada a las comorbilidades para cálculo del Índice de Charlson	72
Tabla 15-Comorbilidades del Índice de Charlson adaptado por Deyo y códigos CIE9-MC	73
Tabla 16-Enfermedades que componen el Índice de Elixhauser	74
Tabla 17-Comorbilidades del Índice de Elixhauser y Códigos Diagnósticos CIE 9- MC.....	76
Tabla 18-Puntuación de Elixhauser modificada por van Walraven	79
Tabla 19-Códigos de anafilaxia en CIE 9-MC	89
Tabla 20-Algoritmo de Harduar-Morano.Categorías de síntomas y códigos CIE 9- MC	90
Tabla 21-Algoritmo de Harduar-Morano.Combinación de síntomas y causas de anafilaxia y códigos CIE9-MC	91
Tabla 22-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas con la Parada Cardíaca. Elixhauser	106

Tabla 23-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas con la Muerte por anafilaxia. Elixhauser	108
Tabla 24-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas con el ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos. Elixhauser	110
Tabla 25-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas con Ventilacion Mecánica Invasiva. Elixhauser	112
Tabla 26-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas con el uso de Fármacos vasopresores. Elixhauser	114
Tabla 27-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas a la duración de la estancia (superior al 3º quintil) Elixhauser.....	116
Tabla 28-Valores del Estadístico C usados en las diferentes variables de gravedad del estudio.....	118
Tabla 29-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas con Paro Cardíaco - Charlson-Deyo	120
Tabla 30-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas con la Muerte por anafilaxia. Charlson-Deyo	122
Tabla 31-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas con el ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos- Charlson-Deyo	124
Tabla 32-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas con el uso de Vasopresores - Charlson -Deyo.....	126
Tabla 33-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas con la Ventilacion Mecánica Invasiva-Charlson-Deyo.....	128
Tabla 34-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas con la Duración de la estancia (superior al 3º quintil) Charlson-Deyo.....	130
Tabla 35-Valores del Estadístico C usados en las diferentes variables de gravedad del estudio. Charlson-Deyo	132
Tabla 36-Estadístico C según puntuación de Elixhauser y Charlson en las diferentes variables de gravedad para la población total.....	133
Tabla 37-Estudio de sensibilidad en menores de 18 años, mayores de 18 años y todas las edades . Elixhauser y Charlson.....	135
Tabla 38-Odds ratio por Unidad de Puntuación de Elixhauser (modificado por van Walraven), de asma y de EPOC ajustado por enfermedades respiratorias y cardíacas, edad y sexo.....	138
Tabla 39-Odds ratio por Unidad de Puntuación de Charlson-Deyo, ajustado por subtipos de anafilaxia, edad, sexo, enfermedades cardíacas y pulmonares.....	140

Tabla 40-Resumen de los resultados del estudio: los factores de riesgo más frecuentes implicados en las diferentes variables de gravedad de la anafilaxia	142
Tabla 41-Porcentaje de las diferentes enfermedades incluidas en los grupos más relevantes de enfermedades de la puntuación de Elixhauser	144
Tabla 42-Covariables con riesgo significativo de tener un mayor riesgo de ingreso con anafilaxia grave.....	148
Gráfico 1-Potencia del Estudio y Controles de exposición.....	98
Gráfico 2-Análisis factorial de las 6 variables del estudio.....	147
Figura 1-Mecanismos subyacentes en la Anafilaxia	17
Figura 2-Vías patogénicas implicadas en el desencadenamiento de los cuadros de Anafilaxia	19
Figura 3-Mediadores de la Anafilaxia.....	19
Figura 4-Factores que pueden modular la gravedad de una reacción alérgica alimentaria	40

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAAAI	Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología
AAS	Ácido Acetil Salicílico
AFX	Anafilaxia
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
ARA-II	Antagonista de los receptores de la Angiotensina II
C4a	Factor 4 del Complemento activado
C5a	Factor 5 del Complemento activado
CID	Coagulación Intravascular Diseminada
CIE-9-MC	Clasificación Internacional de las Enfermedades 9 Revisión Modificación Clínica
CIE-10	Clasificación Internacional de las Enfermedades 10 Revisión
CIE-11	Clasificación Internacional de las Enfermedades 11 Revisión
CMBD	Conjunto Mínimo y Básico de Datos
Cols.	Colaboradores
EAACI	Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica
EEUU/USA	Estados Unidos de América
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
FAAN	Red de Alergia Alimentaria y Anafilaxia
FC	Frecuencia Cardíaca
FCϵRI	Receptor de alta afinidad de la Inmunoglobulina E
FEV1	Volumen espiratorio forzado en el 1º segundo
GALAXIA	Guía Española de Actuación en Anafilaxia
GI	Gastrointestinal
HMWK	Cinínógeno de alto peso molecular
HTA	Hipertensión Arterial
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IC 95%	Intervalo de Confianza del 95%
IECA	Inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina

i.m	Intramuscular
i.v	Intravenoso
KIT(D816V)	Mutación del gen KIT en el codón 816 más frecuente en Mastocitosis
MCR	Medio de contraste Radiológico
mmHg	Milímetro de Mercurio
MRGPRX2	<i>Mas-related G-protein-coupled receptor member X2.</i> Receptor mastocitario X2 asociado a proteína G
N	Tamaño muestral
NIAID	Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas
OR	Odds Ratio. Razón de probabilidades
PAF	Factor Activador Plaquetario
PAF-AH	Acetilhidrolasa del Factor Activador plaquetario
PC	Parada Cardíaca
PEF	Pico flujo espiratorio
PG	Prostaglandina
POA	Present on Admission. Presente al ingreso
RCP	Reanimación Cardiopulmonar
RIQ	Rango intercuartílico
ROC	Receiver Operating Characteristic Curve o Característica Operativa del Receptor
RL	Regresión Logística
SEAIC	Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica
SpO2	Saturación periférica de Oxígeno
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
TA	Tensión Arterial
TAC	Tomografía Axial Computerizada
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral alfa
UCI/UVI	Unidad de Cuidados Intensivos /Críticos/Vigilancia Intensiva.
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VMI	Ventilación Mecánica Invasiva
WAO	Organización Mundial de la Alergia

RESUMEN

ANTECEDENTES

La mayoría de los estudios que recogen datos sobre las comorbilidades que incrementan la gravedad de la anafilaxia son heterogéneos debido a las poblaciones escogidas, a su metodología y a que carecen en algunos casos de un acercamiento exhaustivo o contemplan sólo algunas causas de anafilaxia. Entre estas comorbilidades, se han descrito clásicamente las enfermedades cardíacas y respiratorias como los principales factores de riesgo asociados a los cursos clínicos más graves.

OBJETIVOS

Describir el perfil clínico de los pacientes ingresados por anafilaxia grave en el Sistema Hospitalario español, utilizando los índices de comorbilidad hospitalarios (sistemas de puntuación asociados con mayor estancia hospitalaria, gasto hospitalario y muerte) y estableciendo qué comorbilidades se asocian con las anafilaxias graves

MÉTODOS

Usando el Conjunto Mínimo y Básico de Datos que recoge las altas hospitalarias del Sistema Sanitario Español entre 1997 y 2011, se obtuvieron los posibles casos de anafilaxia. Varios modelos de regresiones logísticas analizaron las comorbilidades asociadas a mayor gravedad de la anafilaxia: las *variables dependientes* de dichas regresiones fueron las variables asociadas con marcadores de gravedad de los episodios: muerte, parada cardio-respiratoria, necesidad de uso de ventilación mecánica invasiva, ingreso en UCI , utilización de medicamentos vasopresores o estancia hospitalaria prolongada; mientras que las *variables independientes* fueron las comorbilidades que comprenden las puntuaciones de *Elixhauser* y *Charlson*, junto con la edad, sexo y las principales causas de anafilaxia.

RESULTADOS

Un mayor riesgo de anafilaxia grave estuvo asociado (3 o más regresiones logísticas con significación estadística) con una edad mayor de 50 años, haber experimentado arritmias cardíacas, alteraciones de la coagulación o del equilibrio hidroelectrolítico, enfermedad pulmonar crónica o anafilaxia por *Equinococcus*. Se obtuvieron mejores resultados con el Índice de Elixhauser que el de Charlson y en un análisis ajustado se encontró que una mayor puntuación del Índice de Elixhauser se asoció con la mayoría de las variables de desenlace usadas para analizar la gravedad de la anafilaxia

CONCLUSIONES

La edad, las enfermedades cardiovasculares y respiratorias incrementan la gravedad de la anafilaxia y un mal estado de salud con más comorbilidades (representado por mayores puntuaciones del índice de Elixhauser y Charlson) se asocian con mayor gravedad de la anafilaxia.

1-INTRODUCCIÓN

1.1-Definición, diagnóstico, presentación clínica y escalas de gravedad de la anafilaxia

1.1.1-Definición

Aunque no hay una definición universalmente aceptada de anafilaxia, los más recientes consensos la describen como una *“reacción alérgica o de hipersensibilidad grave que tiene un rápido comienzo y que puede causar la muerte”*^[1]

Esta definición publicada de forma preliminar en 2005 y de forma más refinada en el 2006 ^[2], y sus criterios diagnósticos clínicos, acuñados en el simposio del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas y la Red de Alergia Alimentaria y Anafilaxia (NIAID/FAAN), han venido usándose de forma casi universal por amplios grupos de investigadores en los últimos 10 años, y han sido incluidos en la definición de Guía española de actuación en Anafilaxia de 2016 (GALAXIA)^[3].

Según esta guía *“la anafilaxia es una reacción alérgica grave de instauración rápida y potencialmente mortal”*. Por otra parte, una definición similar como una *“reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica, grave y que amenaza la vida”* ha sido empleada por la Academia Europea de Alergia e Inmunología clínica (EAACI)^[4].

Otras organizaciones internacionales de Alergia como la WAO (Organización Mundial de Alergia) adoptan una definición parecida: *“Una reacción de hipersensibilidad sistémica generalizada grave, potencialmente mortal o una reacción alérgica grave cuyo comienzo es rápido y puede causar la muerte”*^[5].

La Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología (AAAAI) en sus actualizaciones del año 2010, la definía como *“una reacción sistémica aguda amenazante para la vida con variedad de mecanismos, presentaciones clínicas y gravedad que es producida por la liberación*

rápida de mediadores de basófilos y mastocitos”^[6]

Con el descubrimiento de la inmunoglobulina E (IgE) a finales de los años 60 del siglo pasado ^[7-8] se hizo evidente que las reacciones anafilácticas fueron en muchos casos mediadas por este anticuerpo, aunque no todos los episodios podrían atribuirse a un mecanismo mediado por la IgE. Por tanto, se observó que las características de expresión clínica de un episodio anafiláctico tenían más de un mecanismo de producción, y por ello, se introdujo el término “reacción anafilactoide” para describir eventos que eran clínicamente similares pero no mediados por la IgE. A lo largo de estos años hubo objeciones a esta terminología, y en 2003 la Organización Mundial de Alergia (WAO) sugirió que el término *anafilactoide* debía abandonarse y todos estos eventos, sin importar el mecanismo de producción, se incluyeran dentro del término “Anafilaxia”^[5]. Se sugirió que estos episodios se dividieran, según su causa, en producidos por mecanismos inmunológicos y no inmunológicos y dentro de los de causa inmunológica se sub-clasificaran como mediados y no mediados por IgE. Sin embargo, todavía persisten problemas con esta terminología y hasta la fecha, el término “anafilactoide” aún permanece en uso^[9].

Aunque las causas más frecuentes de la Anafilaxia son las **reacciones inmunológicas** frente a distintos alérgenos desencadenantes (alimentos, medicamentos, veneno de himenópteros, parásitos, látex...), también se incluyen las producidas por **mecanismos no inmunológicos** por agentes o situaciones (fármacos, ejercicio, frío, otros...) capaces de desencadenar la activación de mastocitos o basófilos, es decir, su desgranulación y la liberación masiva de mediadores en diferentes órganos y sistemas (piel y mucosas, aparato digestivo, respiratorio, cardiovascular, sistema nervioso) con el

gran número de condiciones y causas, como se ilustra en la siguiente figura en la que se reflejan algunas de las diferentes terminologías señaladas previamente

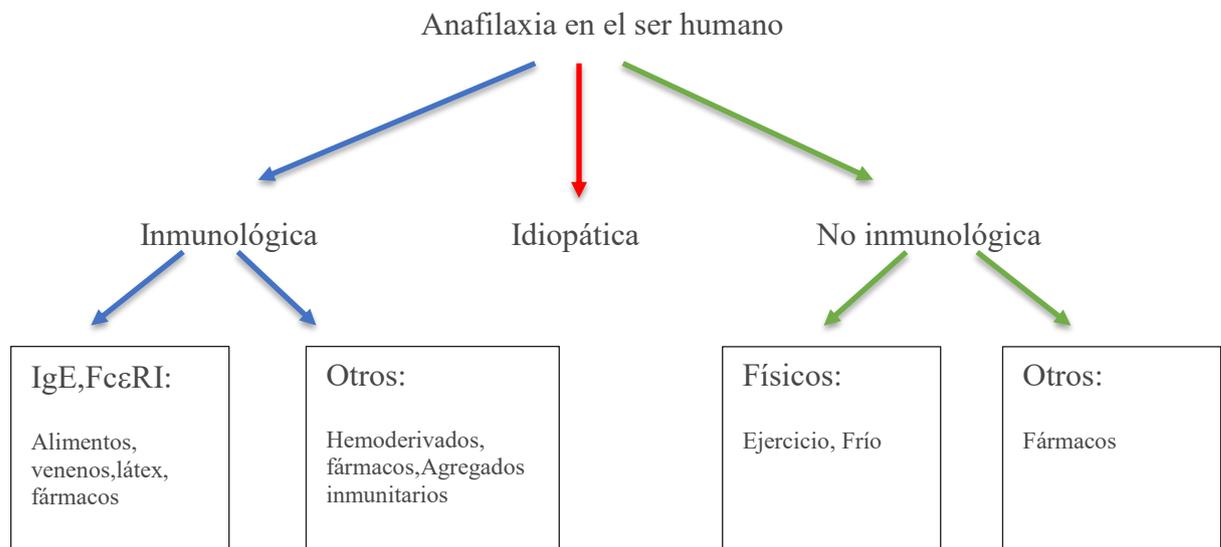


Figura 1-Mecanismos subyacentes en la Anafilaxia,

Adaptada de Simons FE. *Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:367-377¹⁰

FcεRI-Receptor de alta afinidad de la Inmunoglobulina E

En las últimas revisiones y en los últimos años la definición de Anafilaxia ha evolucionado a una descripción más mecanicista basada en “la medicina de precisión”, en *fenotipos* con *endotipos* subyacentes apoyado por biomarcadores de diagnóstico ^[11]. Una publicación reciente ha definido los *fenotipos* de anafilaxia por su presentación clínica en **Reacciones tipo I** (mediadas o no por IgE), **Reacciones tipo “tormenta de citoquinas”**, **Reacciones mixtas** y las que implican al **Complemento**^[12]. Los *endotipos* subyacentes a esos fenotipos incluyen mecanismos mediados y no mediados por IgE, liberación de citoquinas y activación directa de células inmunes. Las **células diana** de las reacciones mediadas por IgE incluyen mastocitos, basófilos y otras células inmunes

liberación de citoquinas y activación directa de células inmunes. Las **células diana** de las reacciones mediadas por IgE incluyen mastocitos, basófilos y otras células inmunes y los **síntomas** relacionados con la acción de los mediadores en los órganos diana: *Flushing* o rubefacción, prurito, habones, angioedema, dificultad respiratoria, sibilantes, náuseas, vómitos, diarrea, hipotensión, hipoxia y colapso cardiovascular, son manifestaciones clásicas causadas por esta liberación. Sin embargo, se han descrito además **otras reacciones** como rinitis y fiebre, por ejemplo durante la administración de quimioterápicos como el oxaliplatino y dolor de espalda durante la administración de taxanos y anticuerpos monoclonales. En estas reacciones, que pueden ocurrir durante la administración de quimioterapia, no está demostrada la presencia de IgE específica. Un nuevo receptor descrito, el MRGPRX2 (*Mas-related G-protein-coupled receptor member X2*)^[13], que es expresado en mastocitos y otras células, puede ser activado por antibióticos tipo quinolonas, bloqueantes neuromusculares, icatibant y otros fármacos y su participación en las reacciones de hipersensibilidad y la anafilaxia está en fase de investigación, aunque parece claro que no hay participación de IgE

En las Figuras 2 y 3 se resumen estos fenotipos, endotipos y biomarcadores de la Anafilaxia.

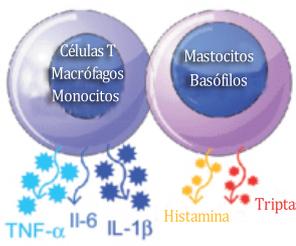
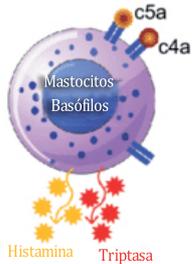
DESENCADENANTES	Alérgenos ambientales Alérgenos alimentarios Antibióticos Quimioterápicos Anticuerpo monoclonales Otros fármacos	Quimioterápicos Anticuerpos monoclonales	Quimioterápicos Anticuerpos monoclonales	Medios de contraste Sulfato de Condroitina Glicosaminoglicanos Membranas de diálisis
FENOTIPO	Tipo I IgE/no IgE	Liberación de Citoquinas	Mixto	Complemento
ENDOTIPOS				
BIOMARCADORES	Histamina Triptasa	TNF-α IL-6 IL-1β	TNF-α IL-6 IL-1β Histamina Triptasa	Histamina Triptasa
SÍNTOMAS	Flushing, Prurito, erupción cutánea, urticaria, opresión faríngea, disnea, dolor de espalda, náuseas, vómitos, diarrea, colapso cardiovascular	Fiebre, escalofríos, náuseas, dolor, cefalea, hipotensión, desaturación	Fiebre, escalofríos, náuseas, dolor, cefalea, Flushing, Prurito, erupción cutánea, urticaria, opresión faríngea, disnea, dolor de espalda, náuseas, vómitos, diarrea, colapso cardiovascular	Hipotensión Desaturación
TRATAMIENTO	ADRENALINA			

Figura 2 - Vías patogénicas implicadas en el desencadenamiento de los cuadros de A naafilaxia

Vías de la Anafilaxia: Los fenotipos de la anafilaxia incluyen reacciones tipo I, reacciones tipo “tormenta de citoquinas” y reacciones mixtas. Los Endotipos de la anafilaxia incluyen reacciones mediadas y no mediadas por IgE, activación directa de mastocitos y basófilos, liberación de citoquinas y reacciones mixtas. Los biomarcadores incluyen triptasa, histamina y otros mediadores de mastocitos y basófilos como citoquinas, como TNF α (Factor de Necrosis Tumoral), IL-1 β (Interleucina 1 β) e IL-6.

Adaptado de Castells M en Diagnosis and management of anaphylaxis in Precision Medicine. J Allergy Clin Immunology 2017; 140 (2). 321-33

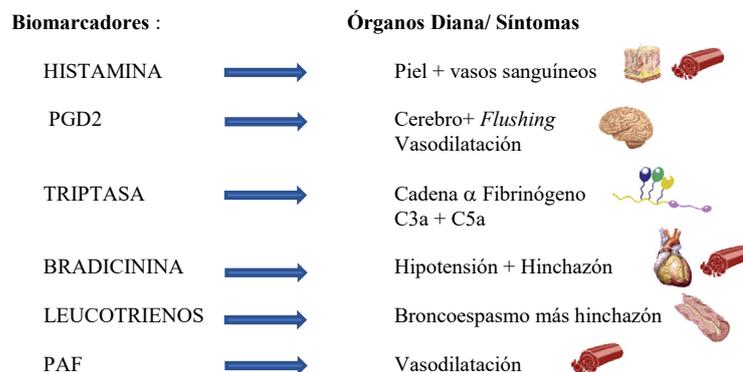


Figura 3 - Mediadores de la Anafilaxia

Mediadores de la Anafilaxia: Los mediadores son liberados de los mastocitos y basófilos en la anafilaxia uniéndose a los receptores tisulares específicos e inducen síntomas clínicos dependiendo del órgano u órganos diana afectados. PGD2: Prostaglandina D 2. PAF: Factor Activador Plaquetario. C3a y C5a: Factores 3 y 5 del Complemento activados Adaptado de Castells M en Diagnosis and management of anaphylaxis in Precision Medicine. J Allergy Clin Immunology 2017; 140 (2). 321-33

1.1.2. Diagnóstico

A pesar de todas estas aproximaciones que mejoran el diagnóstico precoz y el mejor conocimiento de los mecanismos subyacentes, el diagnóstico de la anafilaxia es **fundamentalmente clínico** y se basa en la observación y reconocimiento de sus signos y síntomas de presentación. Al igual que en su misma definición hay diversas propuestas entre distintos autores sobre la combinación de síntomas o signos que deben existir para establecer el diagnóstico de anafilaxia: así algunos autores consideran que una reacción cutánea generalizada tras un alérgeno conocido ya debería llamarse “anafilaxia” [14], aunque la mayoría consideran que el término debe aplicarse cuando se añade compromiso circulatorio o respiratorio o afectación digestiva a los síntomas cutáneos [1]. Cuando se cumplen los criterios de la NIAID/FAAN de 2005 se otorga una alta probabilidad (según los autores su estimación es más del 95% de los casos^[2], basado en publicaciones previas) de que el episodio agudo sufrido por un paciente sea una anafilaxia. Estos criterios han sido validados de forma retrospectiva en un estudio realizado en urgencias con 214 pacientes presentando una alta sensibilidad (96,7%) con una especificidad del 82,4%, un valor predictivo positivo del 68,6% y un valor predictivo negativo del 98,4%. Aunque el *gold standard* fue la valoración clínica de la presencia de anafilaxia por 2 alergólogos certificados y con gran experiencia, no quedó explicado los criterios que siguieron los mismos. Estos resultados sugerían para los autores del estudio que estos criterios tienen una alta sensibilidad aunque menor especificidad y son útiles para el diagnóstico de la anafilaxia en los Servicios de Urgencias^[15]. En otro estudio prospectivo con 174 pacientes, por autores del mismo grupo, se encontró una alta sensibilidad (95%) pero una especificidad más baja (71%) que en la evaluación retrospectiva^[16].

Estos criterios se describen en la tabla 1

Tabla 1-Definición de la Anafilaxia según el consenso NIAID/FAAN

La anafilaxia es muy probable cuando se cumplen uno cualquiera de los siguientes 3 criterios:

- 1.- Comienzo agudo de la enfermedad (minutos a varias horas) con la participación de la piel, del tejido mucoso, o ambos (por ejemplo: urticaria generalizada, prurito o rubefacción, edema de úvula, labios o lengua) y por lo menos uno de los siguientes:
 - a) Compromiso respiratorio (por ejemplo: disnea, sibilancias - broncoespasmo, estridor, PEF reducido, hipoxemia)
 - b) Hipotensión o los síntomas asociados de disfunción orgánica (por ejemplo: colapso, síncope, incontinencia).

- 2.- Dos o más de los siguientes síntomas después de la exposición a un probable alérgeno (minutos a varias horas):
 - a) La participación del tejido de cutáneo y mucoso (por ejemplo: urticaria generalizada, prurito –rubefacción, edema de úvula, lengua y labios)
 - b) Compromiso respiratorio (por ejemplo: disnea, sibilancias-broncoespasmo, estridor, PEF reducido, hipoxemia)
 - c) Hipotensión o los síntomas asociados a disfunción orgánica (por ejemplo: colapso, síncope, incontinencia)
 - d) Los síntomas gastrointestinales persistentes (por ejemplo: dolor abdominal cólico, vómitos)

- 3.- Hipotensión después de la exposición a un alérgeno conocido (minutos a varias horas):
 - a) Los lactantes y los niños: Presión sanguínea sistólica baja (específica para la edad) o más del 30% de descenso en presión sanguínea sistólica*

**Los adultos: Presión sistólica menor de 90 mm Hg o más del 30% de disminución sobre la basal del paciente.

** La presión sanguínea sistólica en niños es definida como menor de 70 mmHg de 1 mes a 1 año de edad, menor de $[70\text{mmHg} + (2 \times \text{edad})]$ de 1 a 10 años, y menor de 90 mmHg de 11 a 17 años.

PEF: Pico flujo espiratorio

1.1.3-Presentación clínica y escalas de gravedad de la anafilaxia

Los episodios de anafilaxia pueden tener, no obstante, distinta gravedad (*leves, moderadas, graves*) o incluso causar la *muerte*; gravedad que depende de su desencadenante, la diferente afectación de órganos y la rapidez en el reconocimiento e instauración de tratamiento. La anafilaxia, por tanto, es una enfermedad multisistémica

que puede cursar con variedad de síntomas: cuando se afectan dos o más de varios órganos o sistemas (piel y mucosas, vías respiratorias, tracto gastrointestinal y sistema cardiocirculatorio) o cuando la piel está afectada (80 % casos), se facilita el diagnóstico precoz por su visibilidad con manifestaciones como eritema generalizado, prurito palmo-plantar, genital, retroauricular, urticaria y angioedema de cuello, cara, labios, lengua. Los síntomas respiratorios aparecen hasta en el 70% de los episodios, estando presente la afectación del tracto respiratorio a cualquier nivel. La disfonía y la sensación de cuerpo extraño faríngeo pueden ser los síntomas de inicio y progresar a síntomas respiratorios más graves, como el estridor, tos, disnea, cuando existe edema faríngeo o laríngeo y broncoespasmo. La hipoxia y la cianosis central serían indicadores de gravedad y de la necesidad de un tratamiento inmediato ^[17-18].

La afectación cardiovascular se describe del 10 al 45% de los pacientes. En los casos más graves, la obnubilación, la sudoración profusa, la incontinencia o el síncope preceden o acompañan al colapso cardiovascular, entonces se suele hablar de *shock* anafiláctico. Se han descrito también arritmias e incluso una forma de presentación etiquetada como *Síndrome de Kounis* “angina alérgica” o “infarto alérgico”^[19] en el que se produce un evento coronario agudo durante la reacción anafiláctica, que puede adquirir diversas formas de manifestarse y que se ha clasificado en varios tipos: 1) En pacientes sin factores de riesgo ni lesiones coronarias puede aparecer dolor torácico, inducido por un espasmo coronario que puede dar lugar a cambios electrocardiográficos y/o movilización de enzimas cardíacas (tipo I) ; 2) en pacientes con enfermedad ateromatosa preexistente (conocida o no) la liberación masiva de mediadores de los mastocitos durante la anafilaxia, como la histamina y los leucotrienos (potentes vasoconstrictores coronarios), o la triptasa y la quimasa (proteasas que activan la

degradación del colágeno) pueden producir la erosión o rotura de la placa de ateroma ocasionando clínicamente un infarto de miocardio (tipo II) ; 3) incluso habría pacientes portadores de *stents* farmacoactivos en los que se ha descrito trombosis coronaria donde la tinción del aspirado del trombo que demuestra la presencia de eosinófilos y mastocitos en el mismo (tipo III)^[20]. Los síntomas digestivos afectan a un 10-35% de los casos y son más frecuentes en la anafilaxia por alimentos especialmente en los niños. A veces se asocian a una reacción grave, aunque pueden pasar desapercibidos.

Los síntomas neurológicos están presentes en un 15% de los pacientes, generalmente por hipoxia cerebral. En los niños pequeños el decaimiento y el llanto pueden preceder a otras manifestaciones más graves^[17].

No hay ninguna clasificación unánimemente aceptada para definir esta gravedad, lo que explica que varias “**escalas de gravedad**” hayan sido ampliamente propuestas desde el pasado siglo XX en los diferentes estudios y publicaciones sobre la anafilaxia.

En los años 60, *Mueller*^[21], clasificó la anafilaxia en cuatro grados, según la gravedad de los síntomas clínicos y los órganos afectados. Esta clasificación se ha usado ampliamente en los estudios sobre alergia a veneno de himenópteros (tabla 2)

Tabla 2-Escala de MUELLER (1966)

Grado	Signos y Síntomas
1-Reacción general ligera	Urticaria generalizada, picor, malestar y ansiedad
2-Reacción general	Alguno de los anteriores más dos o más de los siguientes: edema generalizado; opresión torácica; sibilancias; dolor abdominal; náuseas y vómitos; y mareo
3-Reacción general grave	Alguno de los anteriores más dos o más de los siguientes: disnea; disfagia; ronquera o cambios en la voz; confusión; y sensación de gravedad
4-Shock	Alguno de los anteriores más dos o más de los siguientes: cianosis; caída de tensión arterial; colapso; inconsciencia

En los años 70, **Ring y Messmer** ^[22], también graduaron en cuatro grupos de gravedad según la afectación cutánea, abdominal, respiratoria o cardiovascular, incluyéndose en el último grado 4, síntomas cardiorrespiratorios graves hasta la parada cardiorrespiratoria (tabla 3) A su vez, esta clasificación se sigue empleando en numerosas publicaciones sobre anafilaxias de causa farmacológica

Tabla 3-Escala de RING Y MESSMER (1977)

Grado	Síntomas			
	Cutáneo	Abdominal	Respiratorio	Cardiovascular
1	Prurito <i>Flushing</i> Urticaria Angioedema			
2	Prurito <i>Flushing</i> Urticaria Angioedema	Náuseas Calambres abdominales	Rinorrea Ronquera Disnea	Taquicardia (Aumento F.C ≥ 20 lpm) Cambios en TA (Descenso ≥ 20 mmHg TA sistólica)
3	Prurito <i>Flushing</i> Urticaria Angioedema	Vómitos Incontinencia Diarrea	Edema laríngeo Broncoespasmo Cianosis	Shock
4	Prurito <i>Flushing</i> Urticaria Angioedema	Vómitos Incontinencia Diarrea	Parada respiratoria	Parada cardíaca

Ya en el siglo XXI, se han establecido otras escalas como la de **Sampson**^[23] de 2003 que añade un grado intermedio, con síntomas cardiovasculares como arritmias o hipotensión leve entre los síntomas cardiovasculares, correspondiendo al grado 5 los síntomas más graves (paro respiratorio, paro cardíaco, pérdida de conciencia). (tabla 4). En esta clasificación no es obligatorio que todos los síntomas estén presentes. Por otra parte el grado se definirá según el órgano más afectado y se reseñan también los síntomas que tienen indicación absoluta de uso de Adrenalina.

Tabla 4-Escala de SAMPSON (2003)

Grado	Piel	Tracto Digestivo	Tracto Respiratorio	Cardiovascular	Neurológico
1	Prurito localizado <i>flushing</i> urticaria angioedema	Prurito oral, “hormigueo oral”, leve hinchazón de labios			
2	Prurito generalizado Urticaria Angioedema	Alguno de los anteriores Náuseas y/o vómitos	Congestión nasal y/o estornudos		Cambios en nivel de actividad
3	Alguno de los anteriores	Alguno de los anteriores más vómitos de repetición	Rinorrea, congestión, sensación de prurito u opresión en la garganta	Taquicardia (incremento >15 lpm)	Cambios en actividad mayor nivel de ansiedad
4	Alguno de los anteriores	Alguno de los anteriores más diarrea	Alguno de los anteriores, ronquera, tos, dificultad para tragar, disnea, sibilancias, cianosis	Alguno de los de anteriores, arritmia y/o hipotensión leve	Ligero aturdimiento, sensación de muerte inminente
5	Alguno de los anteriores	Alguno de los anteriores más diarrea, pérdida de control intestinal	Alguno de los anteriores, parada respiratoria	Bradicardia extrema y/o hipotensión o parada cardíaca	Pérdida de conciencia

Los síntomas en **negrita** son indicaciones absolutas para el uso de adrenalina, el uso con otros síntomas dependerá de cada caso.

En 2004, **Brown** ^[24], tras un estudio epidemiológico realizado en Australia, propone una clasificación basada en las características clínicas de las reacciones alérgicas en leves, moderadas y graves, correspondiendo al grado leve a la afectación cutánea exclusiva y la anafilaxia a las otras 2 (tabla 5) . Esta clasificación ofrece la

gran ventaja de que ha sido validada con signos objetivos de gravedad, como hipoxia o hipotensión.

Tabla 5-Escala de BROWN (2004)

Grado	Definido por
1-Leve (piel y tejido subcutáneo) *	Eritema generalizado, urticaria, edema periorbital, o angioedema.
2-Moderado (características sugiriendo afectación respiratoria, cardiovascular o gastrointestinal)	Disnea, estridor, sibilancias, náuseas, vómitos, mareo(presíncope), diaforesis, opresión en la garganta o en el pecho, o dolor abdominal
3-Grave (hipoxia, hipotensión o compromiso neurológico)	Cianosis o $SpO_2 \leq 92\%$ hipotensión (TASistólica <90 mmHg en adultos) , confusión colapso, pérdida de conciencia o incontinencia.

* Las reacciones leves también pueden ser subclasificadas en aquellas con o sin angioedema

En 2007, *Muraro* y colaboradores ^[25] en el Documento de posición de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) sobre manejo de la anafilaxia en la infancia utilizan también una escala de 3 grados basada en la afectación de los diferentes órganos y sistemas. (tabla 6)

Tabla 6-Escala de MURARO (2007)

Grado	Piel	Tracto GI	Respiratorio	Cardiovascular	Neurológico
1-Leve	Repentino picor de ojos o nariz, picor generalizado, <i>flushing</i> , urticaria, angioedema	Picor oral, hormigueo oral, ligero edema de labios, náuseas o vómito, dolor abdominal leve	Congestión nasal o estornudos, rinorrea, prurito faríngeo, opresión faríngea, sibilantes leves	Taquicardia (incremento >15 lpm)	Cambio en el nivel de actividad, más ansiedad
2-Moderado	Alguno de los anteriores	Alguno de los anteriores dolores abdominales cólicos, diarrea, vómitos recurrentes	Alguno de los anteriores, ronquera, tos, dificultad para tragar, estridor disnea, sibilancias moderadas	Taquicardia (incremento >15 lpm)	Ligero aturdimiento sensación de muerte inminente
3-Grave	Alguno de los anteriores	Alguno de los anteriores, incontinencia intestinal.	Alguno de los anteriores, Cianosis o SpO ₂ ≤ 92% , parada respiratoria	Hipotensión* y/o colapso,arritmia, bradicardia grave o Paro cardíaco	Confusión, pérdida de conciencia

La escala de gravedad debería basarse en el órgano más afectado.

*Hipotensión se define como Presión arterial sistólica: 1 mes a 1 año <70 mmHg; 1-10 años; <[70 mmHg+(2xedad)]; 11-17 años <90mmHg (modificado de Sampson)

En 2010, la **Organización Mundial de la Alergia (WAO)**^[14], propuso una clasificación de las reacciones sistémicas tras la administración de inmunoterapia subcutánea con el objeto de establecer el tratamiento adecuado más precoz, incluyendo Adrenalina aunque no se reunieran aún los criterios de anafilaxia evitando que la reacción progresara. Esta clasificación distingue 5 grados, siendo el grado 5 la muerte y se ha seguido, sobre todo, en estudios sobre inmunoterapia con aeroalérgenos. (tabla 7)

**Tabla 7- Gradación de Reacciones Adversas Sistémicas tras inmunoterapia .
2010 (WAO)**

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<p><i>Presencia de Sintomas/signos en 1 órgano</i></p> <p>Cutáneos</p> <p>Prurito generalizado, urticaria, <i>Flushing</i>, sensación de calor o Angioedema (no de lengua, úvula o laringe) o</p> <p>Vías altas</p> <p>Rinitis (congestión nasal, rinorrea y/o prurito nasal) o picor de garganta o Tos de vías altas (no traqueal, laríngea o pulmonar) o</p> <p>Conjuntivales</p> <p>Eritema, prurito o lagrimeo u</p> <p>Otros</p> <p>Náuseas, gusto metálico, cefalea</p>	<p><i>Presencia de Sintomas/signos en más de 1 órgano</i></p> <p>Vías bajas</p> <p>Asma, tos, sibilancias, disnea (caída menor del 40% del pico-flujo o FEV1 con respuesta a broncodilatador inhalado) o</p> <p>Gastrointestinal</p> <p>Dolor abdominal, vómitos o diarrea u</p> <p>Otros</p> <p>Espasmos uterinos</p>	<p>Vías bajas</p> <p>Asma, tos, sibilancias, disnea (caída menor del 40% del pico-flujo o FEV1 sin respuesta a broncodilatador inhalado) o</p> <p>Vías altas</p> <p>Edema de lengua, úvula o laringe con o sin estridor</p>	<p>Vías bajas o altas</p> <p>Fallo respiratorio con o sin pérdida de conciencia o</p> <p>Cardiovascular</p> <p>Hipotensión con o sin pérdida de conciencia</p>	<p>Muerte</p>

En 2016 , *Niggemann* y *Beyer* ^[26] , proponen una nueva graduación para las reacciones alérgicas, en el que sólo considera Anafilaxia a las reacciones graves sistémicas (grado III) y un grado intermedio (grado II) para reacciones leves a moderadas sistémicas. (tabla 8). Argumentan que la mayoría de las escalas incluyen la urticaria y la afectación cutánea como un grado I de anafilaxia y el incluir la urticaria como anafilaxia haría considerar una presentación clínica que no es “amenazante para la vida”, y permitiría clasificar como anafilaxia algunas urticarias agudas no claramente relacionadas con causas alérgicas. Así mismo, las mismas autoras consideran que las clasificaciones clásicas tienden a sobreestimar los síntomas gastrointestinales.

Tabla 8-Escala de NIGGEMANN (2016)

Grado I	Grado II		Grado III		
Reacción local(no reacción sistémica)	Reacción sistémica leve a moderada (Reacción sistémica sin afectación respiratoria o cardiovascular)		Reacción sistémica grave= Anafilaxia (Reacción sistémica con participación cardiovascular o respiratoria)		
Grado I	Grado IIA	Grado IIB	Grado III A	Grado III B	Grado III C
Reacciones locales : Ej: Eritema Hinchazón Prurito	Piel: Ej: Urticaria Angioedema <i>Flushing</i> O Tracto GI Ej: Dolor abdominal Vómitos Diarrea	Piel más tracto GI: Ej: Urticaria Angioedema <i>Flushing</i> Más Dolor abdominal Vómitos Diarrea	Respiratorio: -Tos -Disnea -Estridor o Cardiovascular -Taquicardia -Hipotensión	Respiratorio grave: Ej: Disnea objetiva -Uso de musculatura accesoria y/o Cardiovascular Grave: -Shock	Reanimación: Parada respiratoria y/o Parada cardíaca

En 2017, *Cox* y cols,^[27] que habían participado en la graduación de las reacciones adversas sistémicas con la inmunoterapia de la WAO, retoman la propuesta de la necesidad de una nueva graduación de las reacciones alérgicas de *Niggemann* y *Beyer* y a su vez realizan una modificación de la escala de la WAO para que pueda aplicarse para clasificar “Reacciones Alérgicas Sistémicas” producidas por cualquier alérgeno (tabla 9). En esta modificación también hay 5 grados y consideran Anafilaxia a los grados 4 y 5, ampliando algunos de los síntomas en estos grados. Los autores consideran que el uso de este Sistema permitiría mejores comparaciones de seguridad en diferentes lugares y protocolos de tratamiento “no sólo en la práctica clínica, también en investigación y estudios y encuestas post-comercialización de fármacos y modalidades de tratamiento aprobadas por las autoridades reguladoras”.

Tabla 9-Propuesta de modificación (2017)Reacciones Adversas Sistémicas de la WAO (2010)

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
ANAFILAXIA				
<p><i>Presencia de Sintomas/signos en 1 órgano</i></p> <p>Cutáneos Prurito generalizado, urticaria, <i>Flushing</i>, sensación de calor y/o Hormigueo o picor en los labios* Angioedema (no laríngeo) o Vías altas Rinitis (congestión nasal, rinorrea y/o prurito nasal) y/o picor de garganta o Tos sin broncoespasmo o Conjuntivales Eritema, prurito o lagrimeo u Otros Náuseas, gusto metálico.</p>	<p><i>Presencia de Sintomas/signos en 2 o más órganos descritos en grado 1</i></p>	<p>Vías bajas Broncoespasmo leve Ej. Tos, sibilancias, disnea que responde a tratamiento y/o Gastrointestinal Calambres abdominales y/o vómitos/diarrea Otros Espasmos uterinos Se incluiría cualquier síntoma o signo de grado 1</p>	<p>Vías bajas Broncoespasmo grave. Ej: no responde o empeora a pesar del tratamiento y/o Vías altas Edema laríngeo con estridor Se incluiría cualquier síntoma o signo de grado 1 o 3</p>	<p>Vías altas o bajas Fallo Respiratorio y/o Cardiovascular Colapso/Hipotensión y/o pérdida de conciencia (excluido síncope vasovagal) Se incluiría cualquier síntoma o signo de grado 1, 3 o 4</p>

*Señalados en púrpura los cambios respecto al anterior sistema de Gradación

Recientemente en un documento de posición de la Academia Europea de Alergia (EAACI) se propone trabajar para unificar y armonizar los sistemas de puntuación actuales para las reacciones alérgicas agudas para poder aplicarlo en diferentes ámbitos, así como su validación en diferentes poblaciones, para así poder utilizarlo en las anafilaxias de cualquier causa. Proponen dos niveles: Un formato ordinal basado en tres

grados (leve, moderado y grave) y un sistema de puntuación continuo, asignado a las reacciones leves a graves que son clínicamente significativas. Según los autores esto permitiría que el mismo sistema fuera utilizado por pacientes, clínicos, investigadores, industria alimentaria y salud pública. Este nuevo enfoque tendría que ser probado para la fiabilidad y la validez utilizando métodos “*gold standard*” en una gama de ajustes y poblaciones^[28]

Como hemos podido ver, no hay, hasta el momento ninguna escala o clasificación unánimemente aceptada y sigue siendo objeto de debate y estudio lograr un acuerdo para un mejor sistema de gradación.

1.2-Frecuencia de la anafilaxia grave y muerte por anafilaxia

Una de las controversias actuales en la epidemiología de la Anafilaxia es si es mejor medida de la frecuencia de anafilaxia en la población la medida de la “incidencia” o la “prevalencia” ya que es una enfermedad que cursa en episodios agudos y el paciente quedaría asintomático al final del cuadro, pudiendo sufrir o no recurrencias posteriores, por lo que el número de nuevos episodios durante un período específico podría dar una medida adecuada de la frecuencia, aunque ambas medidas pueden complementarse [29]

La prevalencia de la anafilaxia varía ampliamente dependiendo de los estudios (0,02 al 5,1%) y sus métodos para seleccionar pacientes [30-34]. La tasa de incidencia es la más usada como medida de frecuencia de anafilaxia en estudios de grandes muestras de poblaciones entre los años 1999 a 2012. Estos estudios revelan que las incidencias variaban entre 10 episodios por 100.000 persona/año a 111 episodios por 100.000 persona/año [29]. En una revisión sistemática de estudios sobre datos europeos [33] se ha considerado que esta incidencia oscila entre 1,5 a 7,9 por 100000 personas /año con una estimación de que el 0,3% (I.C 95% 0,1-0,5) de la población europea podría experimentar un episodio de anafilaxia en su vida, sin detallarse la gravedad de dichos episodios aunque sí que el “Índice de letalidad estimado” fue bajo, menor del 0,0001%.

En una revisión del año 2005 sobre la epidemiología de la **anafilaxia grave y mortal** y basándose en estudios de años previos se considera que las cifras de

incidencia de **anafilaxia grave** eran de 1-3 por 10000 personas y para anafilaxia mortal 1-3 por millón de personas^[35].

A pesar de que la incidencia de las **hospitalizaciones por anafilaxia** ha aumentado también, en todos los estudios epidemiológicos en diferentes países realizados en los últimos años^[36-43], en las muertes por anafilaxia los resultados son contradictorios según los países. Las hospitalizaciones por todas las causas de la anafilaxia aumentaron un 615% en el tiempo período estudiado (1992-2012) en un estudio en Reino Unido, pero las tasas de mortalidad se mantuvieron estables en 0,47 casos (IC del 95%, 0.42-0.52) por 1.000.000 habitantes por año^[41]. En Australia, sin embargo, según el estudio de Mullins y col. desde 1997 a 2013 las tasas de muerte por anafilaxia se incrementaron, en línea con el aumento de hospitalizaciones por todas las causas un 6,2% por año (de un 0,54 a 0,99 por millón de habitantes año)^[44]. Las **muertes por anafilaxia** siguen siendo un evento raro (0,12 a 1,06 muertes por cada millón de personas-año)^[36-37,45-49] y es más probable en las edades más avanzadas de la vida, asociada a factores de riesgo y en las anafilaxias por medicamentos e himenópteros.

En una revisión del año 2017 sobre la **anafilaxia mortal y factores de riesgo**, se señalaba que las muertes por anafilaxia desencadenada por medicamentos tienden a aumentar según los estudios de algunos países (Australia, Estados Unidos) permaneciendo estables las causadas por picaduras y por alimentos y los factores de riesgo variaban de acuerdo con la causa. Entre los factores de riesgo para una anafilaxia mortal *por medicamentos* estaría la comorbilidad cardiovascular y la edad más avanzada así como las producidas por antibióticos, anestésicos y medios de contraste

radiológico. La muerte por anafilaxia *por alimentos* es más frecuente en la segunda y tercera década de la vida y el retraso en la administración de Adrenalina es un factor de riesgo, los desencadenantes más comunes eran los frutos secos, mariscos y en los niños la leche. En cuanto a las muertes *por picaduras de insectos* se describe como factor de riesgo la edad media, el sexo masculino, la raza blanca, enfermedad cardiovascular y posiblemente mastocitosis. La postura erguida es un factor de riesgo común para la anafilaxia mortal por venenos y alimentos ^[50].

Aunque algunos autores consideran que la muerte por anafilaxia puede estar infraestimada debido a la dificultad de codificación en los registros; en un trabajo que estimaba las muertes por anafilaxia en Brasil entre 2008 a 2010, analizando los registros de defunción utilizando códigos de la Clasificación Internacional de las Enfermedades versión 10 (CIE-10) obtuvieron una tasa de mortalidad de 0,87 por millón de personas año y los mismos autores reanalizaron en el año 2016 con la propuesta de nuevos códigos para la nueva revisión CIE-11 y calcularon entonces una tasa mayor de mortalidad 1,12 (I.C 95% 0,8-0,95) por millón de personas-año, por lo que consideran que esta nueva versión tendría mayor capacidad para capturar las muertes por anafilaxia ^[51].

En un estudio, recientemente publicado, de nuestro grupo, sobre las características clínicas y demográficas de muerte por anafilaxia en nuestro país, usando la base de datos del Ministerio de Sanidad que cubriría las muertes intrahospitalarias y series del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses que, sobre todo, estudiarían las muertes extrahospitalarias, estimamos una incidencia de 0,25 (IC 95%; 0,24-0,26) muertes por millón de personas-año, que estaría en los rangos más bajos

descritos . Entre las causas más frecuentes de muerte en el hospital estarían los fármacos, causas desconocidas y alimentos y entre las extrahospitalarias los fármacos, picaduras de insectos y alimentos. La utilización complementaria de bases de datos o registros de distintos orígenes, dada la heterogeneidad en este tipo de muertes, propuesta por los autores del estudio, podría proporcionar en futuros trabajos un mayor conocimiento de la incidencia real de la muerte por anafilaxia ^[52] .

1.3- Cofactores y factores que pueden aumentar la gravedad de los episodios de anafilaxia.

Los mecanismos descritos en las reacciones anafilácticas son complejos e implican una diversidad de vías. Algunos de estos mecanismos pueden ser clave para el desarrollo de la reacción anafiláctica, mientras que otros sólo pueden modificar su gravedad. A pesar de que las IgE específicas, los mastocitos y los basófilos se consideran los principales actores en la anafilaxia, se han propuesto mecanismos alternativos en las reacciones anafilácticas no mediadas por la IgE.

La liberación de diferentes mediadores de distintas células (*Histamina, Triptasa, Quimasas, Factor Activador Plaquetario, Prostaglandinas y Leucotrienos*), procedentes principalmente de mastocitos y basófilos tras su desgranulación, activan mecanismos inflamatorios (incluyendo el complemento, el sistema calicreína-quinina y la cascada de la coagulación). A su vez, la liberación de Histamina causa vasodilatación lo que conduce a incremento de la permeabilidad vascular y disminución de la resistencia vascular periférica ^[53]. Esta disminución de la resistencia vascular activaría mecanismos como el sistema Renina-Angiotensina, mecanismo compensatorio que es bloqueado por los antihipertensivos IECA (inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina) lo

que teóricamente contribuiría a incrementar la gravedad de la Anafilaxia^[54]. La liberación de Histamina incrementaría la contractilidad cardíaca y la broncoconstricción. Por ello, clásicamente se ha asumido (y aparentemente se ha confirmado en casos clínicos y varios estudios observacionales ^[55-59]) que los fármacos Betabloqueantes enmascararían los signos cardíacos de la anafilaxia y conducirían a una exacerbación de actividad alfa-adrenérgica causando broncoconstricción grave y finalmente complicarían el manejo de la anafilaxia por la posibilidad de menor respuesta a la Adrenalina o a broncodilatadores inhalados y por tanto aumentando su gravedad. Estos 2 medicamentos (IECAS y betabloqueantes) serían uno de los primeros **cofactores** descritos que modularían la gravedad de la anafilaxia.

Existe un gran consenso, entre muchos alergólogos, en que otros factores o condiciones de acompañamiento juegan un papel importante en el desarrollo de las reacciones alérgicas, especialmente para la anafilaxia. La Academia Europea de Alergia (EAACI) en sus guías sobre Anafilaxia define como “factores de riesgo” los relativos al individuo y sus circunstancias y como **cofactores** los que aumentan el riesgo y la gravedad y que incluyen **el ejercicio, la fiebre, las infecciones agudas, el estrés emocional, la menstruación, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y alcohol entre otros**^[4].

En presencia de estos factores, las reacciones alérgicas se pueden producir a dosis más bajas del alérgeno y puede haber reacciones clínicas más graves o incluso potencialmente mortales^[60]. La presencia de estos factores acompañantes puede estar presente, para algunos autores, hasta en el 30% de los episodios de anafilaxia^[61].

Niggemann y *Beyer* en una revisión sobre estos factores agravantes y su terminología^[60] distinguen como “**Factores de riesgo**” tres entidades:

-1-“**factores de aumento**” definidos como factores, que reducen el umbral de reacción o que hacen que los pacientes alérgicos tengan síntomas más graves al influir directamente en el mecanismo inmunológico de la alergia de tipo I. Los ejemplos típicos son el **ejercicio físico, las enfermedades infecciosas agudas, ciertos fármacos** (p. Ej., Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o inhibidores de la bomba de protones), **el alcohol o la menstruación**. Las autoras proponen el uso de este término “factores de aumento” en lugar de *factores agravantes, factores de amplificación, factores de suma, facilitadores, cofactores, factores de riesgo y factores x*.

-2-“**enfermedades concomitantes**”, que ponen en peligro a los pacientes o que aumentan la mortalidad; ejemplos típicos serían enfermedades subyacentes tales como **asma bronquial, mastocitosis o enfermedad cardiovascular**.

- 3- “**cofactores**”, definidos como un subgrupo de factores de riesgo que no actúan sobre una base inmunológica (no influyen en la reacción alérgica mediada por los mismos alérgenos IgE-células efectoras); ejemplos típicos son **ciertos alérgenos** (por ejemplo, los frutos secos), **ciertas etapas de desarrollo** (por ejemplo, la adolescencia), **factores psicológicos** (por ejemplo, estrés emocional) o **fármacos usados diariamente** (por ejemplo, inhibidores de ECA). Las autoras en esta revisión se dedican a analizar sólo los “factores de aumento”.

Sin embargo otros autores, proponen que la falta de conocimiento de los mecanismos subyacentes de esos “factores de riesgo” limitan esta estricta categorización y en su revisión se emplean los términos “cofactor” y “factor aumentador” indistintamente^[62]. Además de los fármacos ya señalados (inhibidores de

ECA, AINEs y betabloqueantes) a la lista de cofactores añaden **otros fármacos** como las Estatinas, basándose en algunos estudios que indican que estos fármacos incrementan la concentración del factor activador plaquetario (PAF) por disminución de la actividad del factor activador plaquetario acetil hidrolasa (PAF-AH)^[63] y en que habría correlación significativa entre la gravedad de la Anafilaxia y los niveles de PAF^[64].

Se han empleado, por tanto, distintas terminologías, para definir estos factores, y se han usado para intentar estratificar el riesgo de los individuos alérgicos, intentando predecir el riesgo de una reacción grave y amenazante para la vida.

En el caso de las reacciones por alimentos pueden resumirse en el esquema de la siguiente figura, tomada de Turner y col.^[65].

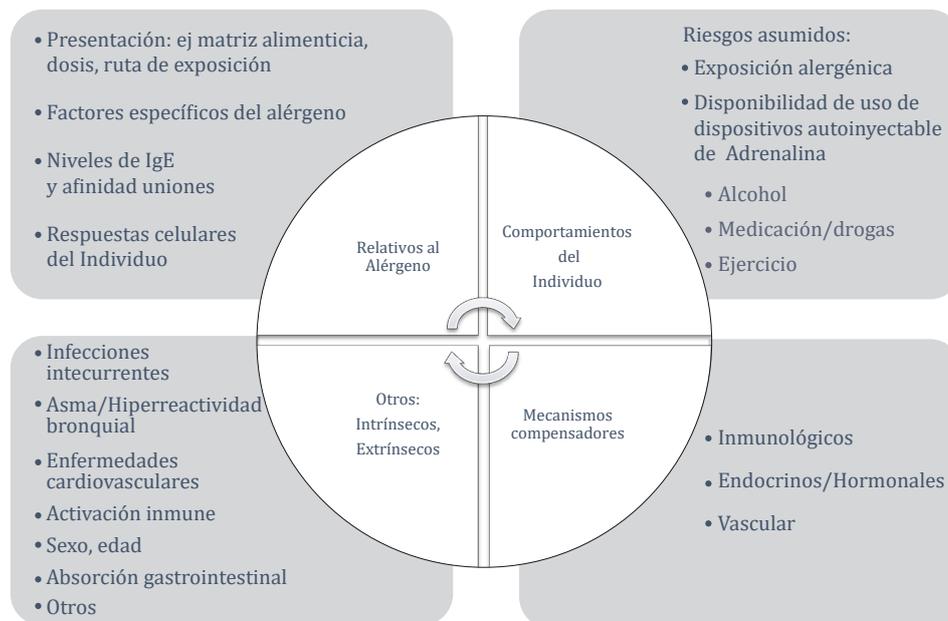


Figura 4 - Factores que pueden modular la gravedad de una reacción alérgica alimentaria.

Adaptada de Turner y col *Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food Allergy* 71(2016)

Sin embargo, salvo para algunos de estos cofactores como el ejercicio^[66], AINEs^[67], Beta-bloqueantes^[58,59], IECAs^[68,69], a mucho de ellos le falta el respaldo de estudios, aunque sean observacionales, que demuestren claramente su importancia clínica. Además hay algún estudio prospectivo que fue incapaz de demostrar que determinados cofactores disminuyesen el umbral para la aparición de la anafilaxia^[70]. Por otra parte, para el caso de los Beta-bloqueantes e IECAs, no se ha podido excluir que las enfermedades cardíacas concomitantes, por las que estos medicamentos son prescritos, actúen como factor de confusión y que sean las verdaderas causas del incremento de la gravedad de la anafilaxia^[71,72].

1.4-Factores de riesgo asociados a los episodios graves de anafilaxia. Principales estudios

Varias publicaciones, en los últimos años han tratado de establecer los factores de riesgo asociados a los episodios más graves de anafilaxia. Además de la toma de Antihipertensivos, principalmente beta-bloqueantes e IECAs, como acabamos de señalar, las edades avanzadas de la vida, las enfermedades cardiovasculares y respiratorias concomitantes, el asma no controlada, la anafilaxia causada por medicamentos y por venenos de himenópteros han sido implicados como factores que aumentan la gravedad de la anafilaxia.

Lang y cols.^[58] en el año 1991, publicaron un primer estudio caso-control con una serie de pacientes sometidos a exploraciones con medios de contraste radiológico entre los años 1987 y 1988 en un hospital terciario de Detroit (EEUU), con el objetivo

de determinar si la presencia de *asma* o el *tratamiento con beta-bloqueantes* incrementaba el riesgo de presentar una “reacción “anafilactoide” durante la realización de procedimientos radiológicos con contrastes iodados. Entre las 29798 exploraciones efectuadas con medios de contraste, que habían presentado una reacción durante la misma, 49 pacientes habían presentado una reacción considerada como “moderada a grave”, se compararon los registros de esos pacientes con reacción con un grupo control de pacientes apareado por sexo, edad, fecha y tipo de estudio con contraste que no habían sufrido reacción, en una relación 1 caso/2 controles. Se consideraron como “reacciones anafilactoides” aquellas que ocurrieron dentro de los 20 minutos de la infusión del medio de contraste y que presentaron urticaria, angioedema, opresión torácica o sibilancias con disnea, opresión faríngea o cambios en la voz con o sin estridor, hipotensión, síncope en posición supina o arritmia o parada cardíaca asociada con urticaria o angioedema. Estas reacciones fueron divididas a su vez en *graves* (opresión faríngea o estridor, broncoespasmo o hipotensión) y *leves o moderadas* (limitadas a urticaria angioedema o ambas con o sin necesidad de tratamiento respectivamente). Se revisaron los antecedentes y el listado de medicamentos que tomaban los pacientes, así como las prescripciones de medicación en los 3 meses anteriores. **En este estudio después de ajustar con el uso de beta-bloqueantes el asma estuvo asociada con un incremento del riesgo de reacción** (OR 4.54, IC 95% 1.03-20.05). Los pacientes asmáticos tuvieron un mayor riesgo de presentar ***reacción anafilactoide con broncoespasmo*** que los pacientes no asmáticos que no tomaban beta-bloqueantes. Comparados con los pacientes no asmáticos sin tratamiento con beta-bloqueantes, aquellos que los tomaban era casi 9 veces más probable que fueran hospitalizados después de una reacción. **Concluyeron que el riesgo de reacción moderada a grave estaba incrementado en los pacientes que recibían *beta-***

bloqueantes o tenían asma y eran una población diana para intentar reducir el riesgo durante la realización de exploraciones con medios de contraste radiológico.

El mismo grupo de autores^[59], en el año 1993, publica un segundo estudio caso-control, donde se reanalizaron los datos del anterior, en una *serie retrospectiva*; a los que añadieron otra *serie concurrente* (prospectivo durante un período de 6 meses) de pacientes sometidos a exploraciones con medios de contraste radiológicos convencionales que habían sufrido “reacciones anafilactoides”. El objetivo fue determinar si el elevado riesgo de reacción asociado con la toma de betabloqueantes (que habían observado en el estudio previo) era un marcador de una enfermedad cardiovascular subyacente o era el efecto farmacológico producido por los mismos. También intentaron definir el riesgo facilitador de reacción anafiláctica grave producido por las enfermedades cardiovasculares y el asma, que también habían observado en el estudio previo. Las reacciones se clasificaron como *leves a moderadas* (urticaria/angioedema) *graves* (estridor, broncoespasmo o hipotensión) o *mayores o amenazantes para la vida* (hipotensión con o sin necesidad de hospitalización). Los registros médicos de los que tuvieron reacciones se compararon con controles de las mismas características (edad, sexo, fecha y tipo de estudio con contraste) de los que no tuvieron reacciones graves. Tras realizarse regresiones logísticas combinado de las 2 series de pacientes y con varias variables independientes de gravedad, para evaluar el riesgo debido a la toma de bloqueantes, presencia de asma o enfermedad cardiovascular (que se controlaron mutuamente), los autores observaron que el riesgo de reacción grave estuvo significativamente asociado con *asma*, el riesgo de broncoespasmo estuvo asociado *con la toma de Betabloqueantes y con asma* y el riesgo de reacciones graves amenazantes para la vida estuvo asociado con la *presencia de enfermedad*

cardiovascular. Los autores concluyen que la toma de betabloqueantes y la enfermedad cardiovascular constituyen factores de riesgo significativos para reacciones graves por medios de contraste y junto con los *pacientes con asma* son poblaciones sobre las proponen intervenir con medidas para disminuir el riesgo de reacción por medios de contraste radiológico yodado . Sin embargo, de las 3 variables con que se definió la gravedad de un episodio de anafilaxia (broncoespasmo, reacción amenazante para la vida u hospitalización por reacción anafiláctica), sólo los beta-bloqueantes fueron una variable independiente predictora de gravedad para la presencia de broncoespasmo en el análisis ajustado con asma y enfermedades cardiovasculares como covariables; pero no para las otras 2 variables, que probablemente fueron más graves que el broncoespasmo. Todo ello hace que este estudio no resuelva el problema de las enfermedades cardio-vasculares y beta-bloqueantes como variables confusoras mutuas.

Brown y cols. ^[24], en el año 2004, publican un estudio retrospectivo cuyo objetivo era desarrollar un sistema simple de definición de la gravedad de la Anafilaxia e identificar factores predictores de reacciones graves. Para ello, analizaron los registros clínicos de los pacientes atendidos en el Servicio de Urgencia entre los años 1990-99 de un hospital australiano que fueron diagnosticados como “reacciones de hipersensibilidad generalizada”, “anafilaxia”, “picadura de insectos” o cuyas descripciones de triaje contenían los textos “anaph*” “allerg*” o “react*”. Se seleccionaron 1149 pacientes que tuvieron anafilaxia. A partir de estos pacientes, se obtuvieron varios modelos de regresión logística que analizaban variables relacionadas con las características clínicas de las reacciones y las variables de desenlace utilizadas como marcadores de gravedad, tales como la hipotensión e hipoxia; todo ello con el

propósito de construir un sistema de graduación de la gravedad. También se analizó el uso de adrenalina, etiología, edad, sexo, comorbilidades y toma de medicación concomitante para evaluar su implicación en la gravedad de la reacción y se definieron los signos clínicos para catalogar las reacciones como leves, moderadas y graves. **La edad avanzada, las reacciones por picaduras de insectos y las causas iatrogénicas fueron factores predictores independientes de gravedad y la preexistencia de una enfermedad pulmonar crónica estuvo asociado con un mayor riesgo de hipoxia.** Finalmente se consideró que las reacciones moderadas a graves proporcionan una definición funcional de la anafilaxia.

Müller y Haerberli ^[73] publicaron en 2005 un estudio observacional retrospectivo sobre pacientes de un hospital suizo, que habían sufrido anafilaxia por veneno de himenópteros y recibían tratamiento con inmunoterapia. Se valoró en los pacientes con **antecedentes de enfermedades cardiovasculares y tratamiento con beta-bloqueantes**, si se discontinuaban o no durante la fase de inducción y mantenimiento de la inmunoterapia, y las reacciones sistémicas sucedidas durante la misma. Se analizaron 1682 pacientes entre enero de 2001 y octubre de 2003, de los cuales 142 (11,2%) tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular, y 44 de ellos recibían tratamiento con beta-bloqueantes antes de la inmunoterapia. De los 25 pacientes con betabloqueantes, 3 (12%) tuvieron reacciones alérgicas, comparados con 23 (16.7%) de 117 con enfermedad cardiovascular pero sin betabloqueantes. Se observó una reacción alérgica sistémica después de reexposición por picadura controlada en 1 de 7 (14.3%) con betabloqueantes y en 4 de 29 (13.8%) sin betabloqueantes. No hubo diferencias significativas entre la frecuencia de reacciones sistémicas durante el inicio, mantenimiento de la inmunoterapia o ambas entre los que tomaron y no tomaron beta-

bloqueantes. No se observaron reacciones graves durante el tratamiento o con la repicadura del himenóptero en los pacientes que tomaban betabloqueantes. **Los autores concluyeron que en pacientes con enfermedad cardiovascular grave, que se pueden beneficiar del efecto del betabloqueante, puede estar indicado mantenerlos durante la inmunoterapia tras anafilaxia por veneno de himenópteros.**

Summers y cols. ^[74] publicaron en el año 2008 un estudio cuyo propósito fue determinar qué características clínicas y parámetros de laboratorio eran mejores predictores de las reacciones graves. Para ello evaluaron 1094 pacientes con alergia a cacahuete y otros frutos secos remitidos para estudio a un Centro Alergológico de referencia en Manchester entre 1992 y 2004; en 122 de ellos se tomaron muestras séricas para analizar la actividad de enzimas séricas implicadas en el catabolismo de la bradicinina. Los resultados encontrados más interesantes fueron: el edema faríngeo grave fue más frecuente en pacientes con rinitis grave que ingerían frutos secos; los pacientes que tenían niveles bajos de ECA (Enzima convertidora de angiotensina) tenían un riesgo elevado de desarrollar edema faríngeo grave; los pacientes con asma grave tenían un peligro mayor de desarrollar un broncoespasmo potencialmente mortal que los que tenían asma leve y los pacientes con dermatitis atópica grave tenían una mayor probabilidad de alteraciones en el nivel de conciencia. Dicho autor concluyó que **las enfermedades atópicas graves estaban asociadas a mayor gravedad de las reacciones anafilácticas tras la ingesta de frutos secos y que el edema faríngeo que puede comprometer la vida puede estar parcialmente mediado por bradicinina.**

Rüeff y cols. ^[68] publicaron en 2009 los resultados de un estudio observacional multicéntrico europeo sobre anafilaxia grave por picadura de himenópteros realizado

sobre 962 pacientes y cuyo propósito fue evaluar la asociación entre los niveles basales de *Triptasa* y otras variables (edad, sexo, insecto responsable, medicación cardiovascular y número de picaduras previas menos graves) con la gravedad de reacciones sistémicas por picaduras de dichos insectos. Se definió como “reacción sistémica grave”: el shock anafiláctico, la pérdida de conciencia o la parada cardiorrespiratoria. La “picadura índice” se definió como la reacción más grave hasta el momento del estudio. 206 pacientes tuvieron las anafilaxias más graves según los criterios de la autora. La gravedad de estos eventos se incrementaba significativamente en los modelos predictivos con un **incremento de los niveles de triptasa basal de los pacientes**, incluso desde el límite inferior de detección (1 mcg/L) independientemente de si los valores estaban en rango normal o por encima del rango. **Otros factores asociados de forma significativa con reacciones graves fueron picaduras por vespidos, edad avanzada, sexo masculino, toma de antihipertensivos IECA o una reacción previa menos grave.**

Moneret-Vautrin y cols ^[67], también en 2009 en Francia, publicaron un estudio transversal llevado a cabo para determinar el papel de los medicamentos como factor de riesgo de anafilaxia grave de causa alimentaria. Se estudiaron entre 1995 y 2008, 1040 casos de anafilaxia, de los cuales 118 se consideraron graves (*shock* anafiláctico) (76 adultos y 42 pacientes pediátricos) y 922 que se consideraron leves o moderados (235 en adultos y el resto niños). También se analizaron como variables la realización de ejercicio previa al episodio, la ingesta de alcohol y el uso de fármacos como Ácido Acetil Salicílico (AAS), Antinflamatorios no Esteroides (AINES), Betabloqueantes e IECAs. Los autores no introdujeron en sus modelos como variable independiente la presencia de enfermedad cardiovascular. Se realizó un análisis multivariante para

comparar los 76 casos de anafilaxia grave de los adultos con los 235 que se consideraron “alergia alimentaria leve o moderada”, considerados “controles”. Dicha autora encontró que **el ejercicio interaccionaba con los fármacos para aumentar la gravedad de la anafilaxia, y que AAS, AINEs, Betabloqueantes y IECAs eran factores de riesgo independientes para aumentar la gravedad de la anafilaxia alimentaria mediada por IgE**. En consecuencia, la misma autora recomendaba la evitación de AAS y AINEs antes de las comidas en adultos con alergia alimentaria o sensibilización a alimentos, así como la evitación de fármacos como IECAs o Betabloqueantes, aunque valorando el riesgo-beneficio de esta última recomendación en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca preexistente.

Calvani y cols. ^[75] publicaron en 2011 un estudio sobre factores de riesgo para anafilaxias graves por alimentos en población pediátrica y adolescente en Italia, y en él se incluyeron 163 pacientes atendidos en 29 clínicas alergológicas italianas entre Febrero de 2005 y Julio de 2006, que habían tenido un episodio de anafilaxia por alimentos en los 4 meses previos a la visita. Se seleccionaron los casos que reunían los criterios de anafilaxia del NIAID-FAAM y la información sobre los episodios se recogió por alergólogos pediátricos según un cuestionario estandarizado. Se utilizó la *escala de gravedad de Sampson* para evaluar el nivel de gravedad y se realizaron pruebas cutáneas intraepidérmicas con alimentos para confirmar la sensibilización alérgica. Los autores encontraron *“que una historia clínica previa de asma incrementaba el riesgo de sibilancias y parada respiratoria y una historia clínica previa de síntomas gastrointestinales crónicos incrementaba el riesgo de vómitos, hipotensión, bradicardia y paro cardíaco en el episodio de anafilaxia”*. En su estudio, la gravedad del episodio presente y previos de anafilaxia era similar sólo en los

pacientes con anafilaxia leve y moderada, en los episodios previos. Los alimentos causantes de las anafilaxias más graves eran la leche y el cacahuete. **Concluyeron que los antecedentes de asma y síntomas intestinales crónicos probablemente ligados a alergia alimentaria podían predecir el desarrollo de síntomas gastrointestinales o respiratorios y la gravedad de la anafilaxia.**

Stoevesandt y cols.^[76], publicaron en 2012 un estudio cuyo objetivo fue evaluar indicadores y factores de riesgo asociados a episodios anafilaxia grave inducida por veneno de himenópteros, para lo que incluyeron 657 pacientes remitidos a su Centro entre 2003 y 2010 y que reunían criterios para indicación de inmunoterapia para venenos. Se analizó la relación de la anafilaxia inducida por la picadura del himenóptero y los riesgos específicos de cada paciente (edad y sexo, enfermedades cardiovasculares preexistentes, medicación cardiovascular) y detalles relativos a la reacción (insecto implicado, localización de la picadura, intervalo de tiempo hasta el comienzo de los síntomas y presencia o ausencia de lesiones cutáneas). También se incluyó la determinación de la *Triptasa sérica basal* en un subgrupo de pacientes con anafilaxias moderadas y graves. En el estudio se encontraron **4 indicadores significativos de riesgo de anafilaxia: elevación de los niveles de *Triptasa basal*, ausencia de urticaria o angioedema durante la anafilaxia, intervalo de tiempo de menos de 5 minutos de la picadura al inicio de los síntomas y edad madura de la vida. No se pudo establecer ninguna relación entre la gravedad de la anafilaxia y comorbilidades cardiovasculares o medicación cardiovascular**, concluyendo que la ausencia de urticaria/angioedema era un indicador de la anafilaxia grave y posiblemente de *mastocitosis*, que requería la determinación de los niveles de Triptasa basales. Los

datos del estudio no proporcionaban evidencia de que los IECAs o Betabloqueantes agravaran los episodios de anafilaxia inducida por picadura de himenópteros.

Renaudin y cols.^[77] describen en 2013, 333 casos de anafilaxia grave producida por medicamentos, recogidos por la Red de Vigilancia Alergológica presente en algunas ciudades europeas de Francia, Bélgica o Italia entre 2002 a 2010. El autor clasifica los casos en cinco categorías: *Shocks anafilácticos* (afectando a varios órganos e hipotensión), *Reacciones sistémicas graves* (afectando varios órganos, pero sin colapso cardiovascular), *Edemas laríngeos sofocantes*, *Broncoespasmo grave* y *Muerte*. Los autores encontraron shocks anafilácticos (76,6%), reacciones sistémicas graves (10,5%), edema laríngeo agudo (9%), broncoespasmo grave (2,1%) y 6 casos mortales; la hospitalización de los pacientes fue necesaria en 94,8% de los casos y en un 23,7% de los pacientes el ingreso se produjo en unidades de cuidados intensivos. Describen **los fármacos implicados con mayor frecuencia (antibióticos, relajantes musculares, látex y anestésicos, AINEs, Paracetamol, contrastes radiológicos, inmunoterapia y vacunas y otros fármacos)** así como los métodos empleados para el diagnóstico (pruebas cutáneas, pruebas de laboratorio o provocaciones con fármacos). Este trabajo tiene la dificultad de que probablemente también se incluyeron reacciones de hipersensibilidad no debida a mecanismos anafilácticos o de tipo I, según la clasificación de *Gell-Coombs*.

Brown y cols.^[78] publican en 2013 un estudio cuyo objetivo fue analizar la relación entre mediadores bioquímicos e inmunológicos y la gravedad de anafilaxia, para lo que analizaron 412 reacciones sufridas por 403 pacientes. En dicho estudio se tomaron, durante la reacción, muestras séricas de *Triptasa* mastocitaria, histamina,

anafilotoxinas (C3a, C4a, C5a), citoquinas (IL-2, IL-6, IL-10), receptor I soluble de Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y el factor activador plaquetario acetil hidrolasa (PAF-AH) y se establecieron varios modelos de regresiones logísticas para identificar los factores de riesgo y patrones de mediadores asociados con la gravedad de la reacción y reacciones retardadas. En el estudio se produjo una muerte y reacciones graves con hipoxia e hipotensión. **Las reacciones más graves se asociaron con incremento de la edad, enfermedad pulmonar preexistente y las causadas por fármacos. Todos los mediadores estuvieron asociados con mayor gravedad y algunos de ellos (Tryptasa mastocitaria, IL-6, IL-10 y receptor I del factor de necrosis tumoral) también se asociaron con deterioro tardío de la situación clínica (anafilaxia bifásica). A su vez los niveles bajos de actividad de PAF-AH se asociaron con reacciones más graves.** Finalmente, el autor concluyó que varios marcadores inflamatorios se correlacionan con la gravedad de la reacción y apoyan la recomendación de períodos de observación tras el tratamiento inicial para poder diagnosticar anafilaxias bifásicas o retardadas.

También en 2013, *Lee y cols.*^[71] analizan la asociación entre los fármacos antihipertensivos y el incremento en la gravedad de la anafilaxia. Incluyeron en el estudio 302 pacientes mayores de 18 años procedentes del Servicio de Urgencias de un Hospital terciario en EE.UU. entre los años 2008 a 2011. Estudiaron 3 indicadores principales de gravedad de anafilaxia: 1) la presencia de síncope, hipotensión o hipoxia, 2) signos o síntomas afectando 3 o más órganos o sistemas, y 3) la necesidad de hospitalización. Se evaluaron como factores de riesgo, en los modelos de regresión logística, los medicamentos antihipertensivos utilizados por los pacientes (betabloqueantes, IECAs, inhibidores de canales de calcio, bloqueadores de los

receptores de angiotensina y diuréticos). Entre los 302 pacientes con anafilaxia, 8 (3%) precisaron intubación, 55 (18%) tuvieron síncope, hipoxia o hipotensión, 57 (19%) necesitaron hospitalización (27 en la Unidad de Cuidados Intensivos y 30 en la planta) y 139 (46%) tuvieron afectación de 3 o más órganos o sistemas. Después de ajustar por edad, sexo, desencadenante etiológico sospechoso y la existencia de enfermedad pulmonar preexistente; el uso conjunto de betabloqueantes, IECAs, diuréticos o antihipertensivos (todos en conjunto y no de forma individual) seguían estando asociados con dos de las variables de gravedad del estudio: la afectación de 3 o más sistemas y la necesidad de ingreso hospitalario. **Los autores concluyeron que el uso de fármacos hipotensores se asociaba con mayor gravedad (mayores probabilidades de afectación orgánica y hospitalización) independientemente de la edad, sexo, etiología de sospecha o enfermedad pulmonar preexistente.**

Mulla y cols.^[79] analizaron en 2013 con una base clínico-administrativa de pacientes ingresados en Texas entre 2004 y 2007, si las enfermedades respiratorias crónicas influían en la gravedad de la anafilaxia. Para ello utilizaron los registros de los pacientes codificados con la Clasificación Internacional de las Enfermedades, 9 Revisión, Modificación clínica (CIE-9-MC), para encontrar los pacientes con anafilaxia y 11 enfermedades pulmonares crónicas (incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fibrosis quística), como variables de exposición. Se consideró como variables indicadoras de gravedad el ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos, la hospitalización superior a 3 días, la utilización de ventilación mecánica o la muerte en el hospital. Se encontraron, en el estudio, 2410 casos de anafilaxia entre 30390 pacientes con enfermedades alérgicas. En la sub-cohorte de pacientes con anafilaxia, aunque el asma no estuvo asociado con la muerte hospitalaria,

los asmáticos tenían más del doble las probabilidades que los no asmáticos de necesitar el uso de ventilación mecánica. La Bronquitis crónica, la EPOC, el enfisema y las enfermedades intersticiales del pulmón también se asociaron con un mayor riesgo de uso de ventilación mecánica. La bronquitis crónica y la EPOC se asociaron con una duración de la estancia más prolongada. La enfermedad intersticial crónica fue la única enfermedad pulmonar asociada con un riesgo elevado de mortalidad hospitalaria. **Como conclusión de este estudio los autores establecieron que el asma, la EPOC y otras enfermedades pulmonares crónicas aumentaban el riesgo de resultados más adversos entre los pacientes hospitalizados con anafilaxia.**

Clark y cols.,^[69] en 2014, publicaron un estudio cuyo propósito era describir los factores de riesgo para anafilaxia grave entre pacientes de Estados Unidos tratados en servicios de Urgencias u hospitalizados por anafilaxia, entre 2002 y 2008. Estos casos se identificaron utilizando los códigos de anafilaxia de la CIE9-MC y un algoritmo diagnóstico previamente publicado por Harduar-Murano^[80], entre pacientes que tenían que ser propietarios de un seguro privado en vigencia un año antes y un año después de los episodios. Se definieron entre los 11972 casos de anafilaxia, como casos graves los 2662 casos que requirieron hospitalización, mientras que 1182 requirieron ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos y 696 casos fueron definidos como los más graves si sufrían insuficiencia cardiorrespiratoria grave o requirieron maniobras de reanimación o ventilación mecánica. **Los casos más graves tenían mayor edad y mayor número de comorbilidades**, valorado por el *índice de puntuación de comorbilidad de Charlson modificado por Deyo*^[81]. Otros factores que se relacionaban con la mayor gravedad de los episodios fueron **el uso de fármacos IECA en el año anterior, hospitalizaciones o**

visitas a urgencias por otras causas o realización de análisis o técnicas radiológicas el año anterior al episodio o no haber visitado al alergólogo o no tener prescrito autoinyector de adrenalina en el año previo.

Nassiri y cols.^[82] publican en 2015 un estudio en el que analizan el papel de los fármacos Betabloqueantes y los IECAs como cofactores amplificadores de la anafilaxia, desarrollando un modelo en ratones dirigido a identificar el mecanismo asociado. Como una parte adicional al estudio principal también analizaron los datos de 4783 pacientes del Registro de anafilaxias de los países de habla alemana entre 2006 y 2015, clasificando a los pacientes en 4 grupos según la *escala de Ring y Messmer*^[22]. En el estudio se analizaron los factores desencadenantes y posibles cofactores que influyen en la gravedad de la anafilaxia; entre los que se incluyeron ejercicio, alcohol, infección, otros (estrés, menstruación) y fármacos (IECAs, Betabloqueantes, AAS, Antagonistas de los receptores de Angiotensina (ARA-II), Inhibidores de la bomba de protones). Los autores encontraron que **hubo un mayor riesgo de episodios de anafilaxia grave si había monoterapia con Betabloqueantes o IECAs, pero que su efecto fue mucho mayor cuando ambos se combinaban**. También lo confirmaron en su modelo en ratones: mientras que un simple fármaco apenas tenía efecto (Ramipril) o agravaba modestamente los episodios, su efecto combinado exacerbaba los síntomas anafilácticos, potenciando la liberación de mediadores mastocitarios. **Concluyeron que los fármacos Betabloqueantes y los IECAs agravan la anafilaxia de forma sinérgica al menos en parte por disminuir el umbral de activación de los mastocitos.**

Aggarwal y cols.^[83] publicaron en 2015 un estudio cuyo objetivo era determinar si era mayor la incidencia de reacciones anafilácticas en los pacientes a los que se realizaba una angiografía coronaria por Tomografía Computerizada utilizando medios de contraste radiológicos no iónicos de baja osmolaridad (MCR) y tratamiento concomitante con betabloqueantes y definir la incidencia y gravedad de reacciones anafilácticas en los pacientes a los que se realizaba esta exploración con y sin antecedentes de alergia a MCR. Se incluyeron 29099 pacientes de 47 Centros norteamericanos participantes en el *Consorcio de Imagen Cardiovascular Avanzada*, se comparó la incidencia y gravedad de las reacciones alérgicas entre aquellos pacientes que recibían betabloqueantes para controlar la frecuencia cardíaca durante el estudio y los que no los recibían y se compararon también los grupos de pacientes con antecedentes o no de alergia a MCR. Las “reacciones alérgicas” se clasificaron en dos categorías mayores: *leves a moderadas* versus *graves* según la clasificación del *Colegio Americano de Radiología*; las leves y moderadas se subcategorizaron en respiratorias y dermatológicas. Las *leves a moderadas respiratorias* incluían broncoespasmo leve, sibilancias o tos. Las *leves a moderadas dermatológicas* incluían prurito o exantemas sintomáticos, urticarias y eritemas difusos. Las *reacciones graves* se definieron con colapso cardiovascular, hipotensión grave, broncoespasmo grave, edema laríngeo y pérdida de conciencia. La incidencia de las reacciones alérgicas en los pacientes que recibieron Betabloqueantes fue del 0,19% comparada con 0,17% en los pacientes que no recibieron Betabloqueantes. De los pacientes con historia de alergia a MCR, 4 de 706 pacientes (0,6%) con Betabloqueantes experimentaron reacciones alérgicas comparados con 1 de 77 pacientes (1,3%) sin betabloqueantes (P=0.40; *odds ratio*=0.43 I.C 95% [0.05-3.92]). Se realizó un análisis comparativo casos-control por puntuaciones de propensión a recibir beta-bloqueantes entre dos grupos con similares características

demográficas: los que recibían betabloqueantes y los que no los recibían y se encontró que la incidencia de reacciones en el grupo que recibió betabloqueantes fue de 9 de 5010 (0,18%) comparado con 8 de 5010 (0,18%) en el grupo que no los recibía. (0.17%; $P=0,084$; *odds ratio*=1.1 I.C 95% [0.54-2.24]). **Los autores concluyen que el uso de premedicación betabloqueante en los estudios de angioTAC coronario no está asociado con incremento en la frecuencia y la gravedad de las reacciones alérgicas a los medios de contraste .**

Motosue y cols.^[84] publicaron en 2017 un estudio sobre los factores de riesgo para Anafilaxia grave en Estados Unidos. Se definió como “Anafilaxia grave” aquellos casos que precisaron ingreso en el hospital o admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos requiriendo intubación endotraqueal, o los que reunían criterios para una “anafilaxia casi mortal” que se definieron como la necesidad de traqueostomía, paro cardíaco y paro respiratorio. Se realizó un estudio observacional con una base de datos que incluye datos de asegurados privados y *Medicare Advantage* en los Estados Unidos, entre 2005 y 2014 y en cuyos registros están codificados los motivos de ingresos (CIE-9) y los procedimientos empleados. Los pacientes debían de tener cobertura de Seguro Médico en los 12 meses previos al evento. Para identificar la cohorte atendida en Urgencias por Anafilaxia emplearon los códigos CIE-9 para “shock anafiláctico” y los códigos que permitían aplicar el algoritmo de Harduar-Morano⁸⁰. Se consideraron *variables de gravedad*: “ingreso en el hospital”, “ingreso en UCI” (que incluía ingreso en Unidad Coronaria o UCI médica) y “anafilaxia casi mortal” (aquella que precisaba “traqueostomía”) “paro cardíaco” o “paro respiratorio”. Se examinaron como *factores predictores* las enfermedades cardíacas (HTA, aterosclerosis coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva), enfermedades pulmonares (enfermedad crónica obstructiva de vía

aérea, bronquitis obstructiva crónica con exacerbaciones). También se evaluó la presencia de Atopia basándose en la presencia de asma o eczema y se identificaron pacientes que habían sido previamente visitados por alergólogos. Durante los 10 años del período del estudio identificaron 38.695 pacientes atendidos en los Servicios de Urgencia por anafilaxia, 4.431 (11,5%) requirieron hospitalización, 2.057 (5.3%) fueron ingresados en la UCI, 567 (1.5%) requirieron intubación endotraqueal y 174 (0.45%) fueron clasificados como “episodio casi mortal”. En el análisis multivariante, como ***predictores de gravedad hallaron la edad mayor de 65 años, la etiología medicamentosa o la presencia de enfermedad cardíaca o pulmonar.*** Encontraron como factores que **no incrementaban la gravedad la anafilaxia alimentaria o por venenos y la presencia de asma.** La presencia de eczema y haber visitado a un alergólogo estuvo asociada con decremento en las probabilidades de anafilaxia grave en el análisis bivalente pero no en el multivariante.

Worm y cols.^[85] han publicado, en 2018, los factores que incrementan el riesgo de una reacción anafiláctica grave analizando los datos del Registro Europeo de Anafilaxia, recogidos en 122 centros de 11 países europeos, con los datos analizados hasta mayo de 2017. Estos datos están recogidos por profesionales entrenados de los centros participantes. En caso de varias reacciones anafilácticas, sólo se incluyó el primer evento. Se dividieron los factores desencadenantes en cuatro categorías: alimentos, fármacos, picaduras de insectos y otros. Se definió un episodio como “grave” utilizando 2 criterios: el del NIAID/FAAM cuando había *hipoxemia, hipotensión, colapso, alteración de conciencia o incontinencia* y el segundo utilizando los grados II,III y IV de la escala de Ring y Messmer^[22]. Se incluyeron como variables predictoras

en los modelos de regresión: edad, sexo, enfermedades concomitantes (rinitis, asma, dermatitis atópica, enfermedades cardíacas, mastocitosis, enfermedades tiroideas, infecciones) medicación concomitante (IECAs, AAS, Betabloqueantes, ARA-II), agente desencadenante de anafilaxia (alimentos, fármacos, picadura de insectos y “otros”), estilo de vida (ejercicio físico intenso o nivel de estrés) y si era el primero o sucesivos episodios de anafilaxia en el paciente. Los autores encontraron que **la edad era el más importante factor predictor de riesgo**, observando que por cada año de edad se incrementaba la probabilidad de tener un evento más grave (1.6% [IC 95% : 1.4%-1.9%]). **También incrementaron el riesgo de reacción grave el sexo masculino, pacientes con mastocitosis, la toma de fármacos como IECAs y Betabloqueantes** (la toma de AAS y ARA-II no incrementan el riesgo en sus modelos de regresión), **la realización de ejercicio intenso (previo o durante el evento anafiláctico) sobre todo en los desencadenados por fármacos o alimentos, la carga de estrés elevada** (ésta estimada según la opinión de los evaluadores) y **tener una infección concomitante; en cambio tener asma no aumentaba el riesgo de gravedad en este modelo**. Las **picaduras de insectos y los fármacos también aumentaban la probabilidad de gravedad en la reacción**. Este estudio no incluyó en el modelo las enfermedades cardiovasculares, debido a colinearidad con la medicación hipotensora. Los autores no explicaron por qué de esas 2 variables confusoras eligieron la medicación hipotensora.

En la tabla 10 se resumen todos estos estudios

Tabla 10-Estudios sobre gravedad de la anafilaxia

AÑO DE PUBLICACIÓN/ AUTOR/PAÍS	TAMAÑO DE LA MUESTRA. TIEMPO DE SEGUIMIENTO	POBLACIÓN ESTUDIADA	TIPO DE ANAFILAXIA	DEFINICIÓN/SELECCIÓN DE CASOS
1991. LANG et al USA ^[58]	N=29798 AÑOS 1987-1988	Pacientes expuestos a procedimientos que emplean medios de contraste radiológico	AFX por medios de contraste radiológico	Evaluación de historias clínicas. Clasificación de “reacciones anafilactoides” en leves a moderadas, graves. Graves si estridor u opresión faríngea o broncoespasmo o hipotensión
1993. LANG et al. USA ^[59]	N=34731 AÑOS 1987-1988 junto con estudio prospectivo 6 meses	Pacientes expuestos a procedimientos que emplean medios de contraste radiológico	AFX por medios de contraste radiológico	Evaluación de historias clínicas. Clasificación de “reacciones anafilactoides” en leves a moderadas, graves y amenazantes para la vida.
2004. BROWN et al AUSTRALIA ^[24]	N=1149 Pacientes AÑOS 1990-99	Pacientes atendidos en un Servicio de Urgencias de hospital australiano	Todos los tipos y causas	Registros médicos o descripciones de triage conteniendo el text “anaph*”, “allerg*” o “react*”
2005.MÜLLER y HAEBERLI. SUJZA ^[73]	N=142 pacientes AÑOS 2001-03	Pacientes con alergia a veneno de himenópteros con indicación de inmunoterapia atendidos en clínica Suiza	AFX por picadura de himenóptero	Criterios clínicos para indicación de Inmunoterapia con Veneno de Himenópteros
2008.SUMMERS et al . REINO UNIDO ^[74]	N=1094 pacientes AÑOS 1992-2004	Pacientes con alergia a cacahuets y otros frutos secos en Clínica Alergológica en Manchester	AFX por ingesta de cacahuete y otros frutos secos	Evaluación de Historias Clínicas de su base de datos y muestras de sangre para analíticas
2009.RÜEFF et al. EUROPA ^[68]	N=962 pacientes AÑOS 2001-03	Pacientes con alergia a himenópteros atendidos 14 Clínicas de alergia Europeas	AFX por picadura de himenóptero	Criterios clínicos para indicación de Inmunoterapia con Veneno de Himenópteros

Tabla 10-Estudios sobre gravedad de la anafilaxia (Continuación)

AÑO DE PUBLICACIÓN/ AUTOR/PAÍS	TAMAÑO DE LA MUESTRA. TIEMPO DE SEGUIMIENTO	POBLACIÓN ESTUDIADA	TIPO ANAFILAXIA	DE DEFINICIÓN /SELECCIÓN DE CASOS
2009.MONERET- VAUTRIN et al FRANCIA ^[67]	N=1040 pacientes AÑOS 1995-2008	Pacientes con alergia alimentaria en un Hospital Universitario especializado en Alergia alimentaria	AFX por alimentos	Criterios de NIAD/FAAN definición de AFX.
2011 -CALVANI et al. ITALIA ^[75]	N=163 pacientes AÑOS 2005-2006	Pacientes niños y adolescentes atendidos en 29 clínicas alergológicas de Italia	AFX por alimentos	Criterios de NIAD/FAAN definición de AFX.
2012.STOEVE SANDT et al ALEMANIA ^[76]	N=657 pacientes AÑOS 2003-10	Pacientes con alergia a himenópteros atendidos en consultas	AFX por picadura de himenóptero	Criterios clínicos para indicación de Inmunoterapia con Veneno de Himenópteros
2013.RENAUDIN et al. FRANCIA ^[77]	N=333 pacientes AÑOS 2002-10	Casos recogidos por la Allergy Vigilance Network	AFX por medicamentos	Criterios de NIAD/FAAN definición de AFX.
2013.BROWN et al. AUSTRALIA ^[78]	N=402pacientes.412 reacciones AÑOS 2006-09	Pacientes atendidos en urgencias de 8 Hospitales australianos	Todos los tipos y causas.	Criterios de NIAD/FAAN definición de AFX.
2013-LEE et al. USA ^[71]	N=302 pacientes AÑOS 2008-11	Pacientes atendidos en urgencias de un Hospital terciario	Todos los tipos y causas.	Términos “allerg”, “anaphy” o “picadura” en H ^a Clínica

2013. MULLA et al USA (TEXAS) ^[79]	N=2410 pacientes con enf alérgicas AÑOS 2004-07	Pacientes hospitalizados en todo el estado de Texas	Todos los tipos y causas.	CIE-9MC Códigos de AFX y otras enfermedades alérgicas
2014. CLARK et al USA ^[69]	N=2622 pacientes AÑOS 2002-08	Pacientes de Urgencias, con un seguro privado en el año anterior y posterior	Todos los tipos y causas	CIE-9MC Códigos de AFX y algoritmo de Harduar ⁸⁰
2015. NASSIRI et al. ALEMANIA ^[82]	N=4783 pacientes. AÑOS 2006-14	Registro de AFX en países de habla alemana	Todos los tipos y causas	CIE-9MC Códigos de AFX
2015. AGGARWAL et al. USA ^[83]	N=29099 pacientes AÑOS 2009-13	Pacientes a los que se realiza angiografía coronaria con contrastes iodados de baja osmolaridad	Anafilaxia por medios de contraste radiológico de baja osmolaridad	Puntuación definida por el Colegio Americano de Radiólogos
2017. MOTOSUE et al. USA ^[84]	N=4473 AFX graves de 38695 AFX atendidas en Urgencias AÑOS 2005-2014	Base de DATOS de pacientes con Seguro Privado en el año previo al ingreso	Todos los tipos y causas	CIE-9MC Códigos de AFX y algoritmo de Harduar ⁷⁷
2018. WORM et al. EUROPA ^[85]	N=8055 pacientes registrados Hasta AÑO 2017	Registro Europeo de Anafilaxia	Todos los tipos y causas	Criterios de NIAD/FAAN definición de AFX.

CIE 9 MC= Clasificación Internacional de las Enfermedades 9ª edición Modificación Clínica . N= Tamaño de la muestra

AFX= Anafilaxia

NIAD-FAAN= National Institute Allergy Immunology Diseases-Food Allergy and Anaphylaxis Network

1.5-Análisis de los principales estudios sobre gravedad de la anafilaxia. Limitaciones y debilidades.

Varias debilidades se perciben en las publicaciones que han estudiado los factores de riesgo asociados con las presentaciones más graves de la anafilaxia. Uno de ellos es la **heterogeneidad**:

1. Los diferentes estudios utilizan poblaciones de diferente procedencia: pacientes atendidos en las consultas de Alergia, o en las Urgencias hospitalarias o registros de pacientes procedentes de distintas bases de datos.
2. La duración de los períodos en los que se realiza el reclutamiento ha sido variable.
3. Los criterios para la definición de “caso de anafilaxia” también han sido distintos:
 - en los estudios de grandes muestras se han utilizado los códigos de anafilaxia de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-9-MC) y los criterios del NIAID/FAAN.
 - en algunos estudios que usan el CIE-9-MC, se han añadido casos utilizando algoritmos diagnósticos como el propuesto por *Harduar-Morano* y colaboradores^[80] en el que una combinación de códigos relacionados con causas de anafilaxia y signos o síntomas de anafilaxia ha intentado reproducir la definición del NIAID/FAAN.
 - en otros se han buscado diferentes cadenas alfa-numéricas relacionadas con “alergia” y “anafilaxia” en las historias clínicas de los pacientes.
 - finalmente se han utilizado criterios diagnósticos más concretos y clínicos para tipos específicos de anafilaxia como para la anafilaxia por picadura de himenópteros, por frutos secos o por medicamentos.

4. En estos estudios también se han utilizado distintos criterios para definir la gravedad de los episodios de anafilaxia. Resumiendo todos los estudios presentados previamente, podemos observar que en los mismos se han utilizado varias *variables* como indicadores de gravedad como la hipotensión, la hipoxia, la afectación de las vías respiratorias, el broncoespasmo grave, el edema laríngeo, la afectación de varios órganos, la parada cardiorrespiratoria o la muerte, los grados más altos de gravedad según las escalas previamente descritas, así como otros *indicadores indirectos de gravedad* como la estancia hospitalaria prolongada, el ingreso en UCI o la necesidad de traqueostomía o el uso de ventilación mecánica.
5. Otra fuente de heterogeneidad son los factores coexistentes previos en los pacientes estudiados como implicados en los episodios más graves de anafilaxia. Se han establecido los siguientes:
 - la *edad* en la mayoría de ellos
 - la coexistencia de *enfermedades cardiovasculares y respiratorias* (sobre todo asma) han sido valorados en algunos de ellos
 - el *tratamiento con fármacos antihipertensivos* (principalmente del grupo beta-bloqueantes e IECA)
 - las grandes causas de anafilaxia (como la anafilaxia desencadenada por *medicamentos o himenópteros*)
 - la importancia de la enfermedad atópica o episodios de anafilaxia previos al episodio más grave.
 - En otros estudios se han tomado muestras séricas para valorar la importancia de algunos mediadores posiblemente implicados como la *ECA* (enzima convertidora de angiotensina) cuya disminución se asoció a

episodios más graves o como los niveles de Triptasa basal y coexistencia de Mastocitosis y otros mediadores liberados en los episodios de anafilaxia como PAF (Factor activador plaquetario) o la acetilhidrolasa del PAF y otras proteínas séricas que tienen o se sospecha una correlación directa con la gravedad de la enfermedad .

Por otra parte, algunos estudios se han centrado **sólo en algún factor importante implicado** (por ejemplo, la importancia de las enfermedades respiratorias que agravan los episodios de anafilaxia), mientras en otros se ha intentado ajustar por varios factores de riesgo.

Para algunos factores, **los resultados han sido inconsistentes**: por ejemplo, la importancia de los beta-bloqueantes o IECAS en el agravamiento de la anafilaxia. En algunos casos no se han valorado los fármacos hipotensores por colinearidad con enfermedad cardiovascular.

Llama la atención que **no se hayan hecho intentos de capturar de manera exhaustiva todas las comorbilidades posibles** que pueden asociarse con un peor pronóstico de los episodios de anafilaxia y que no se hayan utilizado índices como el de *Charlson*^[86] o *Elixhauser*^[87] que se han relacionado con mortalidad hospitalaria tras el ingreso y reingresos. Sólo en dos de los estudios revisados se ha utilizado un Índice de comorbilidad, el *índice de Charlson*^[86] empleado frecuentemente como indicador hospitalario de gravedad en múltiples trabajos. En uno de ellos, dicho índice fue utilizado como covariable junto a otros cofactores clínicos o demográficos.

En la tabla 11 se resumen todos estos factores en los estudios revisados, así como las principales asociaciones encontradas. En la tabla 12 se resumen las principales variables de gravedad analizadas en los estudios revisados.

Tabla 11-Gravedad de la anafilaxia según comorbilidades valoradas en los principales estudios

AÑO PUBLICACIÓN/AUTOR/PAÍS	Riesgo Cardio vascular	Beta bloqueante	IECA	Otros Hipoten sores	Enf Respiratorias	Indices de Comor bilidad	Rinitis o atopía	Masto citosis	Tipo De AFX	Edad Sexo
1991.LANG.USA ^[58]	SI	SI			ASMA					
1993.LANG USA ^[59]	SI	SI			ASMA					
2004.BROWN AUSTRALIA ^[24]		NO	NO		SI					
2005.MÜLLER.SUIZA ^[73]	SI	NO								
2008.SUMMERS. REINO UNIDO ^[74]	Correlación Con Edad		ECA ↓		ASMA		SI			Edad
2009.RÜEFF EUROPA ^[68]		SI	SI				AFX previa	Triptasa	Himenópteros (véspidos)	Edad
2011.CALVANI.ITALIA ^[75]					ASMA					
2012.STOEVE SANDT ALEMANIA ^[76]	NO	NO	NO	NO				Triptasa		Edad
2013.BROWN AUSTRALIA ^[78]	NO	NO	NO	NO	ASMA EPOC			Mediador es Séricos .PAF	Medicamentos	
2013-LEE USA ^[71]	Colinealidad HipoT	CONCOMITANTES								Edad

Tabla 11-Gravedad de la anafilaxia según comorbilidades valoradas en los principales estudios (Continuación)

AÑO PUBLICACIÓN/AUTOR/PAÍS	Riesgo Cardio vascular	Beta bloqueante	IECA	Otros Hipoten siores	Enf Respiratorias	Indices de Comor bilidad	Rinitis o atopía	Masto citosis	Tipo De AFX	Edad Sexo
2013.MULLA.EEUU (TEXAS) ^[79]					Asma EPOC Fibrosis					
2014.CLARK .EEUU ^[69]	SI	NO	SI			1 Indice <i>Charlson</i>			Medicamentos Desconocida	Edad
2015 NASSIRI . ALEMANIA ^[82]			CONCOMITANTES							
2015.AGGARWAL. EEUU ^[83]			NO							
2017 MOTOSUE.EEUU ^[84]	SI				EPOC exacerbada Obstrucción crónica aéreo	1 Indice <i>Charlson</i>			Medicamentos	Edad
2018 WORM.EUROPA ^[85]		SI	SI	NO			NO		Medicamentos	Edad Sexo masculino

SI-encuentran asociación con mayor gravedad del episodio de anafilaxia
 NO-no encuentran asociación con mayor gravedad del episodio de anafilaxia
 ColLin-no estudiado por colinealidad
 AFX-Anafilaxia.
 PAF-Factor Activador Plaquetario
 ECA-Enzima Convertidora de Angiotensina.
 IECA-Inhibidor de ECA
 HipoT-Hipotensores

Tabla 12-Gravedad de la anafilaxia y variables de desenlace en los principales estudios publicados

AÑO/PUBLICACIÓN/ AUTOR/PAÍS	Clasificación por grados	Estancia Hospitalaria Prolongada	Ingreso En Planta	Hipotensión	Hipoxia afectación respiratoria baja	Edema de laringe	Afectación de 3 ó más órganos o sistemas	Ingreso en UCI	Intubación/ ventilación Mecánica	PCR	Muerte
1991.LANG.USA [68]				SI	SI						
2008.SUMMERS. REINO UNIDO [74]				SI	SI	SI					
2009.RÜEFF. EUROPA [68]	SI (según Ring y Messmer ²²)										
2011.CALVANI. ITALIA [75]	SI (Según Sampson ²³)										
2012.STOEVESANDT ALEMANIA [76]	SI (según Muraro et al ²⁵)										
2013.RENAUDIN. FRANCIA [77]				SI	SI	SI	SI				SI
2013.BROWN AUSTRALIA [78]				SI	SI						
2013-LEE. USA [71]			SI		SI		SI				
2014.CLARK. USA [69]		SI						SI	SI	SI	SI
2015.NASSIRI ALEMANIA [82]	SI (según Ring y Messmer ²²)										
2015.AGGARWAL. USA [83]	SI (Según Colegio Americano de Radiólogos)			SI	SI	SI					
2017.MOTOSUE. USA [84]			SI				SI	SI	SI	SI	SI
2018.WORM. EUROPA [85]	SI (según Ring y Messmer ²²) y NIAID/FAAM)			SI	SI		SI				

En resumen, los estudios publicados presentan, a nuestro juicio, las siguientes *debilidades*

- Gran heterogeneidad en el origen de las poblaciones:
 - Ingresos hospitalarios o pacientes de urgencias e ingresados.
 - Registros de pacientes con anafilaxia o de consultas externas de Alergia.
 - Subtipos de anafilaxia y todos los tipos de anafilaxia.

- Gran heterogeneidad metodológica:
 - Variables de desenlace muy diferentes.
 - Selección de pacientes muy variable.
 - Falta de consistencia en los resultados de los factores de riesgo.
 - Diferentes variables o ausencias para controlar la confusión. El caso más polémico, más conocido y más relevante es la relación entre las comorbilidades cardiovasculares, la edad y toma de beta-bloqueantes o IECAs, los cuales están muy correlacionados y por tanto es difícil establecer el papel de cada uno de ellos y de hecho muchas veces impide su análisis conjunto por colinearidad.

1.6. Utilización de índices de comorbilidad

Describiremos, a continuación, los índices de Comorbilidad que se vienen usando desde los años 80 en ingresos hospitalarios de cualquier naturaleza, ya que éstos serán utilizados en nuestra metodología como indicador de la situación clínica del paciente y por tanto factor de riesgo que puede incrementar la gravedad de la anafilaxia.

La comorbilidad se puede definir como la carga total de enfermedades no relacionadas con el diagnóstico principal en un ingreso^[88]. En un intento de aproximación exhaustiva a las comorbilidades que se asocian a mayor gravedad de una enfermedad que produce un ingreso, se han utilizado diversos sistemas de puntuación, como se describe en el sistema de puntuación de *Charlson* modificada por Deyo^[81] y en el sistema de puntuación de *Elixhauser*^[87].

El sistema de puntuación de *Charlson*^[86], se desarrolló en 1987, utilizando los datos de mortalidad en un año de pacientes ingresados por enfermedades médicas en un Hospital de Nueva York, donde se evaluaban además de la edad, **19** enfermedades (tabla 13). Se comprobó que si estaban presentes las mismas influían de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto

Tabla 13-Comorbilidades del Índice de Charlson

1-Infarto de miocardio	8-Enfermedad Ulcerosa Péptica	15-Enfermedad Hepática Moderada y Grave
2-Fallo cardíaco congestivo	9- Enfermedad Hepática Leve	16-Leucemia
3-Enfermedad vascular periférica	10-Diabetes	17-Linfoma
4-Enfermedad cerebrovascular	11-Diabetes con complicaciones crónicas	18-SIDA
5-Demencia	12-Hemiplejía o Paraplejía	19-Tumor sólido metastásico
6-Enfermedad Pulmonar Crónica	13-Enfermedad Renal	
7-Enfermedad Reumatológica	14 –Enfermedades neoplásicas	

Cada una de estas enfermedades recibía una *puntuación del 1 al 6* (tabla 14) según un peso establecido previamente basado en modelos de riesgo proporcional ajustado de cada condición comórbida. Con la suma de todos ellos se establecía una **puntuación total**. A mayor puntuación se establecía mayor carga de comorbilidad y mayor probabilidad de morir. Posteriormente fue validado en una cohorte de pacientes con cáncer de mama y se utilizó para evaluar la esperanza de vida a los 10 años. Es uno de los índices de comorbilidad más frecuentemente utilizados y aunque fue diseñado para predecir la mortalidad en función de las comorbilidades asociadas, después se ha utilizado ampliamente para predecir otros resultados de salud y la mortalidad en varias enfermedades.

En 1992 Deyo y colaboradores^[81] adaptaron este índice para utilizarlo con bases de datos clínico-administrativas que utilizan la codificación CIE-9 (Clasificación Internacional de las Enfermedades 9ª edición) e hicieron una modificación incluyendo “Leucemias” y “Linfomas” dentro de “Cualquier tumor” asignándole la misma puntuación y reduciendo a 17 la lista de enfermedades (tabla 15). Dichos autores encontraron que un índice elevado de comorbilidad estaba asociado con alto nivel de

complicaciones intrahospitalarias, mortalidad postoperatoria, transfusiones de sangre en el período postoperatorio, altas a residencias intermedias y uso de recursos tras la cirugía lumbar.

Tabla 14-Puntuación asignada a las comorbilidades para cálculo del Índice de Charlson

Puntuación asignada por enfermedad	Enfermedad
1	Infarto de Miocardio Fallo Cardíaco Congestivo Enfermedad Vascul ar Periférica Enfermedad Cerebrovascular Demencia Enfermedad Pulmonar Crónica Enfermedad del Tejido Conectivo Enfermedad Ulcerosa péptica Enfermedad Hepática leve Diabetes
2	Hemiplejía Enfermedad moderada o grave renal Diabetes con complicaciones crónicas Cualquier tumor Leucemia * (incluidos en cualquier tumor en la modificación de Deyo) Linfoma * (incluidos en cualquier tumor en la modificación de Deyo)
3	Enfermedad Hepática moderada o grave
6	Tumor sólido metastásico SIDA

Tabla 15-Comorbilidades del Índice de Charlson adaptado por Deyo y códigos CIE9-MC

Grupos Diagnósticos	Códigos CIE 9MC
1-Infarto de miocardio	410-410.9, 412
2-Fallo cardíaco congestivo	428-428.9
3-Enfermedad vascular periférica	443.9,441-441.9,785.4, V43.4, 38.48
4-Enfermedad cerebrovascular	430-438
5-Demencia	290-290.9
6-Enfermedad Pulmonar Crónica	490-496, 500-505,506.4
7-Enfermedad Reumatológica	710.0,710.1,710.4,714.0-714.2,714.81,725
8-Enfermedad Ulcerosa Péptica	531-534.9,531.4-531.7,532.4-532.7,533.4-533.7,534.4-534.7
9-Enfermedad Hepática Leve	571.2,571.5,571.6,571.4-571.49
10-Diabetes	250-250.3,250.7
11-Diabetes con complicaciones crónicas	250.4-250.6
12-Hemiplejía o Paraplejía	344.1,342-342.9
13-Enfermedad Renal	582-582.9,583-583.7,585,586,588-588.9
14-Enfermedades neoplásicas incluyendo Leucemia y Linfoma	140-172.9, 174-195.8, 200-208.9
15-Enfermedad Hepática Moderada y Grave	572.2-572.8,456.0-456.21
16-Tumor sólido metastásico	196-199.1
17-SIDA	042-044.9

El sistema de Puntuación de *Elixhauser*^[87] publicado en 1998, define el término “comorbilidad” como “una condición de enfermedad del paciente, presente al ingreso y que no se produce como consecuencia del proceso de cuidados que se le realiza durante su hospitalización”. Este grupo de comorbilidades puede influir de forma notable en el comportamiento de los resultados de la atención médica a un paciente en régimen de

hospitalización. Para la selección de las comorbilidades, la autora, utiliza el criterio por el que las enfermedades que son comorbilidades no estén directamente relacionadas con el diagnóstico principal del paciente. Para calcular el índice utiliza **30** enfermedades (Tabla 16) no agudas de diferentes grupos: sistema cardiovascular {6}, enfermedades neurológicas {2}, enfermedades pulmonares {1}, endocrinas y nutricionales {5}, enfermedades renales {1}, enfermedades digestivas {2}, infección por VIH {1}, cáncer {3}, enfermedades del tejido conectivo {1}, enfermedades hematológicas {3}, alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico {1}, abuso de sustancias {2} y enfermedades psiquiátricas {2} y excluye aquellas que pudieran estar directa o indirectamente relacionadas con la causa de la hospitalización y comorbilidades agudas (neumonía, derrame pleural, infección del tracto urinario, parada cardíaca, shock cardiogénico, insuficiencia respiratoria...).

Tabla 16-Enfermedades que componen el Índice de Elixhauser

1-Insuficiencia cardíaca congestiva	16-Enfermedad por VIH
2-Arritmia cardíaca	17-Linfoma
3- Enfermedad valvular cardíaca	18-Cáncer metastásico
4-Enfermedad de la circulación pulmonar	19-Tumor sólido sin metástasis
5-Enfermedad vascular periférica	20-Artritis reumatoide o enfermedad del colágeno
6-Hipertensión	21-Coagulopatía
7-Parálisis	22-Obesidad
8-Otras enfermedades neurológicas	23-Pérdida de peso
9-Enfermedad pulmonar crónica	24-Alteración de fluidos y electrolitos corporales
10-Diabetes no complicada	25-Anemia por pérdida de sangre
11-Diabetes complicada	26-Anemia por otras deficiencias
12-Hipotiroidismo	27-Alcoholismo
13-Fallo renal	28-Abuso de drogas
14-Enfermedad hepática	29-Psicosis
15-Úlcera péptica sin sangrado	30-Depresión

Este estudio se aplicó en 1992 a un amplio conjunto de altas de hospitalización en 438 hospitales de agudos del estado de California. El análisis de la influencia de estas comorbilidades se realizó mediante técnicas de regresión logística, y muestra cómo estas comorbilidades ejercen un efecto en los resultados de varios indicadores estudiados (estancia hospitalaria, mortalidad y costes), tanto cuando se realiza sobre un grupo heterogéneo de pacientes con diversos diagnósticos principales, como cuando se aplican a grupos homogéneos de pacientes con un diagnóstico principal específico (misma enfermedad). Este sistema de puntuación se ha utilizado ampliamente desde su publicación en numerosos estudios y sus treinta categorías diagnósticas son identificables mediante códigos CIE-9 (tabla 17).

Tabla 17-Comorbilidades del Índice de Elixhauser y Códigos Diagnósticos CIE 9- MC.

Comorbilidad	CIE9-MC
1-Insuficiencia cardíaca congestiva	398.91,402.01,402.11,402.91,404.01,404.03,404.11,404.13, 404.91,404.93,428.0,428.9
2-Arritmia cardíaca	426.10,426.11,426.12,426.13,426.2-426.53,426.64,426.89,426.9,427.0,427.2,427.31,427.32,427.41,427.42,427.60,427.61,427.81,427.89,427.9,785.0,V45.00,V45.01,V45.02,V45.09,V53.31,V53.32,V53.39
3-Enfermedad valvular cardíaca	093.20-0.93.24,394.0-397.1,397.9,424.0-424.99,746.3-746.6,V42.2,V43.3
4-Enfermedad de la circulación pulmonar.	415.11,415.19,416.0-416.9,417.9
5-Enfermedad vascular periférica	440-440.9,441.00-441.9,442.0-442.9,443.1-443.9,44.21-44.22,447.1,557.1,557.9,V43.4
6-Hipertensión	401.1,401.9,642.00-642.04,401.0,402.00-405.99,437.2,642.10-642.24,642.70-642.94
7-Parálisis	342.0-344.9,438.20-438.53
8-Otras enfermedades neurológicas	330.0-331.9,332.0,333.5,333.4,333.5,333.6,33.7,33.81-333.89,334.0-335.9,340,341.1-341.9,345.00-345.11,354.2-345.3,345.40-345.91,347.00-347.01,347.10-347.11,780.31,780.39,784.3
9-Enfermedad pulmonar crónica	490-492.8,493.00-493.92,494-494.1,495.0-505,506.4
10-Diabetes no complicada	250.00-250.33,648.00-648.04
11-Diabetes complicada	250.40-250.93,775.1
12-Hipotiroidismo	243-244.2,244.8,244.9
13-Fallo renal	403.01,403.11,403.91,404.02,404.03,404.12,404.13,404.92,404.93,585,586,V42.0,V45.1,V56.0-V56.32,V56.8
14.Enfermedad hepática	070.22,070.23,070.32,070.33,070.44,070.54,456.0,456.1,456.20,456.21,571.0,571.2,571.3,571.40-571.49,571.5,571.6,571.8,571.9,572.3,571.40-571.49,571.5,571.6,571.8,571.9,572.3,572.8,V42.7
15-Úlcera péptica sin sangrado	531.41,531.51,531.61,531.70,531.71,531.91,532.41,532.51,532.61,532.70,532.71,532.91,533.41,533.51,533.61,533.70,533.71,533.91,534.41,534.51,534.61,534.70,534.71,534.91
16-Enfermedad por VIH	042
17-Linfoma	200.00-202.38,202.50-203.01,203.00-203.80,203.8-203.81,238.6,273.4

Comorbilidad	CIE9-MC
18-Cáncer metastásico	196.0-199.1
19-Tumor sólido sin metástasis	140.0-172.9,174.0-175.9,179-195.8
20-Artritis reumatoide o enfermedad del colágeno vascular	701.0,710.0-710.9,714.0-714.9,720.0,720.9,725
21-Coagulopatía	286.0-286.9,287.1,287.3-287.5
22-Obesidad	278.0,278.00,278.01
23-Pérdida de peso	260-263.9,783.21,783.22
24-Alteración de fluidos y electrolitos corporales	276.0-276.9
25-Anemia por pérdida de sangre	280.0,648.20-648.24
26-Anemia por otras deficiencias	280.1-281.9,285.21-285.29,285.9
27-Alcoholismo	291.0-291.3,291.5,291.8,291.81,291.89,291.9,303.00-303.93,305.00-305.03
28-Abuso de drogas	292.0,292.82-292.89,292.9,304.00,304.93,305.20-305.93,648.30-648.34
29-Psicosis	295.00-298.9,299.10,299.11
30-Depresión	300.4,301.12,309.0,309.1,311

En 2009 von Walraven^[89] publica una modificación del sistema de clasificación de Elixhauser en **una sola puntuación numérica** para usar con datos administrativos. De todas las hospitalizaciones en el Hospital de Ottawa, Canadá, entre 1996 y 2008, los autores determinaron los códigos de enfermedad de los 30 Grupos de comorbilidades de Elixhauser. Utilizaron un modelo multivariante de regresión logística para determinar la asociación independiente de cada grupo de comorbilidad con la muerte en el hospital. Los coeficientes de regresión fueron modificados en un sistema de puntuación que reflejara la fuerza de la asociación independiente de cada grupo de comorbilidad con la

muerte en el hospital. El cociente de probabilidades ajustado proporciona la asociación del grupo *Elixhauser* con la muerte en el hospital después del ajuste para todos los demás grupos en el modelo logístico multivariante. Así a cada una de las 30 comorbilidades de *Elixhauser*, tras el análisis, se le asigna una puntuación que oscila entre **-7** y **+12** (tabla 18) y de esta manera obtienen las probabilidades de riesgo esperado de muerte en el hospital en relación con la puntuación total de las comorbilidades de *Elixhauser*, siendo mayor cuando se obtienen mayores puntuaciones. Los autores concluyen, que al analizar los datos administrativos, el sistema de comorbilidad de *Elixhauser* puede resumirse en una sola puntuación numérica que resume la carga de enfermedad y es adecuadamente discriminativo para la muerte en el hospital.

Tabla 18-Puntuación de Elixhauser modificada por van Walraven

Grupos	Puntos	Grupos	Puntos
1-Insuficiencia Cardíaca Congestiva	7	16-Enfermedad por VIH	0
2-Arritmias cardíacas	5	17-Linfoma	9
3-Enfermedad valvular cardíaca	-1	18-Cáncer metastásico	12
4-Enfermedad de la circulación pulmonar	4	19-Tumor sólido sin metástasis	4
5-Enfermedad vascular periférica	2	20-Artritis reumatoide o colagenosis	0
6-Hipertensión	0	21-Coagulopatía	3
7-Parálisis	7	22-Obesidad	-4
8-Otras enfermedades neurológicas	6	23-Pérdida de peso	6
9-Enfermedad Pulmonar Crónica	3	24-Alteración de fluidos y electrólitos	5
10-Diabetes no complicada	0	25-Anemia por pérdida de sangre	-2
11-Diabetes complicada	0	26-Anemia por otras deficiencias	-2
12-Hipotiroidismo	0	27-Alcoholismo	0
13-Fallo renal	5	28-Abuso de drogas	-7
14-Enfermedad Hepática	11	29-Psicosis	0
15-Úlcera Péptica sin sangrado	0	30-Depresión.	-3

1.7. Justificación de la tesis

Nuestra hipótesis es que es probable que otras comorbilidades además de las clásicas respiratoria y cardiovascular contempladas en la mayoría de los estudios, puedan influir en la gravedad de los episodios de anafilaxia. Para evaluar estos factores de riesgo intentaremos ser lo más exhaustivos posibles utilizando los sistemas de puntuación de *Elixhauser* modificado por Van Walraven^[89] y *Charlson* modificado por Deyo^[81] que hemos descrito previamente, adaptados para usar con bases de datos clínico-administrativas y que evaluarán todas las posibles comorbilidades en los pacientes y no sólo las más estudiadas hasta el momento.

La población seleccionada será casi la mayoría de la población española, porque el Conjunto Mínimo y Básico de Datos español (CMBD) comprende los pacientes ingresados en el 98% de los Hospitales españoles a lo largo de un amplio período de tiempo (14 años) y abarcará todos los tipos y causas de anafilaxia y no sólo algunos subtipos.

En cuanto a las variables de desenlace empleadas para valorar la gravedad serán las que tienen una incontrovertida relación con los episodios más graves: **muerte, paro cardíaco, intubación y ventilación mecánica, uso de fármacos vasopresores, ingreso en unidades de Cuidados intensivos y duración de la estancia hospitalaria**, datos que podremos extraer de la base de datos del CMBD utilizada en nuestro estudio.

Utilizando esta metodología creemos que podremos definir claramente los factores de riesgo que incrementan la gravedad en los episodios de anafilaxia en la población española.

2-OBJETIVOS

Objetivo principal

1-Establecer cuáles son los factores de riesgo que incrementan la gravedad de las anafilaxias en los pacientes hospitalizados en el Sistema Sanitario Español entre 1997 y 2011

Objetivos secundarios

2-Establecer cuál de los índices o sistemas de puntuación que catalogan la gravedad de los pacientes ingresados (*Elixhauser, Charlson-Deyo*) es más eficaz para predecir la gravedad de la anafilaxia.

3- Establecer si los índices de *Elixhauser, Charlson-Deyo* pueden aplicarse a niños y ingresados por anafilaxia

4- Establecer si las diferentes variables de desenlace del estudio pueden agruparse en varios grupos, lo que permitirá establecer qué características clínicas están revelando dichos indicadores o variables de desenlace.

5- Establecer qué morbilidades relacionadas con la gravedad de la anafilaxia son previas a los episodios de anafilaxia y por tanto verdaderos factores de riesgo y cuáles son posteriores y por tanto probablemente producidas por las anafilaxias graves.

3-MÉTODOS

3.1-Diseño y selección de casos

El estudio se llevó a cabo utilizando el Conjunto mínimo y básico de Datos español (CMBD), que es una base de datos creada por el Ministerio de Sanidad español. Su función principal es recoger información clínica, demográfica y administrativa estandarizada sobre los ingresos hospitalarios de toda España. El sistema utiliza los códigos de la versión en español de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión, Modificación Clínica (CIE-9-MC)^[90] y cubre el 98% de los hospitales públicos en España y muchos hospitales privados. Se estima que el 99,5% de la población española está cubierto por el Servicio Nacional de Salud, a pesar de que los Seguros de Salud privados también son utilizados por el 14,5% de la población ^[91-93]. Esta base de datos contiene información muy válida que permite conocer la morbilidad hospitalaria de gran interés para la planificación sanitaria y ha demostrado ser una herramienta muy útil de investigación tanto clínica como epidemiológica ^[42,94-97].

El CMBD recoge los datos demográficos habituales (edad, sexo, localidad de residencia) y registra la fecha del ingreso, la circunstancia del ingreso (urgente, programado), el diagnóstico o proceso patológico que se considera el responsable del ingreso del paciente en el hospital (*diagnóstico principal*), otros diagnósticos o procesos patológicos que no son el principal, *comorbilidades* que coexisten en el momento del ingreso o *complicaciones* que desarrolla el paciente durante el ingreso (*diagnósticos secundarios*), algunas *técnicas diagnósticas relevantes* y las *intervenciones terapéuticas*, de tipo quirúrgico u otros procedimientos terapéuticos que requieren recursos materiales y humanos especializados que han sido utilizadas para tratar al paciente (los *procedimientos*). Finalmente, en el CMBD consta la fecha de alta del paciente y la circunstancia de alta (destino a su domicilio, *exitus*, traslado a otro

hospital, alta voluntaria) ^[98]. Los diagnósticos y los procedimientos recogidos se codifican, como hemos indicado siguiendo la CIE-9-MC en nuestro país hasta 2015 y desde 2016 con la nueva clasificación CIE-10.

Nuestro trabajo se realizó con datos de los CMBD entre 1997 y 2011. El estudio tiene un diseño observacional de cohortes retrospectivo. Los posibles casos de anafilaxia se obtuvieron sólo de los **diagnósticos principales**. De esta manera, el escenario más probable del ingreso hospitalario es que la causa del ingreso sea un episodio anafilaxia y el **resto de los diagnósticos** sean las **comorbilidades**, los factores que pueden empeorar el episodio anafilaxia. Utilizando todos los diagnósticos de alta para encontrar el diagnóstico “anafilaxia”, las comorbilidades podrían también estar asociadas a otros diagnósticos principales del ingreso (diferentes a la anafilaxia) y no a aquellos asociados específica y genuinamente a la anafilaxia o a la gravedad de esta.

Utilizamos 2 estrategias para seleccionar los casos de anafilaxia: En primer lugar, se optó por los códigos de la CIE-9-MC que se asociaron específicamente con la anafilaxia y las causas de la anafilaxia (tabla 19) y en segundo lugar también utilizamos códigos relacionados con las causas de anafilaxia y síntomas o signos de órganos o sistemas cuya combinación conduce a seleccionar los episodios que cumplen con los criterios para la definición de anafilaxia del Simposio NIAID-FAAN (Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas / Red de Alergia Alimentaria y Anafilaxia) (tabla 1) siguiendo una estrategia adaptada de Harduar-Morano y colaboradores ^[80] (tablas 20 y 21).

Tabla 19-Códigos de anafilaxia en CIE 9-MC

Código CIE-9 MC	Descripción CIE-9 MC
122	Infestación por Equinococcus
127.1	Infestación por larva de Anisakis
478.6 / 478.25	Edema laríngeo/Edema faríngeo o nasofaríngeo
989.82	Efecto tóxico del látex
995.0	Otra reacción anafiláctica
995.1	Edema angioneurótico
995.2	Otros efectos adversos y los no especificados de fármacos, sustancia medicamentosa y sustancia biológica no identificados
995.3	Alergia no especificada
995.4	Shock por anestesia
995.60 a 995.69	Reacción anafiláctica por alimentos
995.7	Otras reacciones adversas a alimentos, no clasificadas bajo otros conceptos
999.4	Reacción anafiláctica por suero
E905.3	Picadura de avispa, avispón o abeja
E905.5	Picadura de otros artrópodos venenosos
E930 a E949	Efectos adversos de sustancia médica correctamente administrada

Tabla 20- Algoritmo de Harduar-Morano. Categorías de síntomas y códigos CIE-9MC

Afectación respiratoria	
Código CIE 9 MC	Descripción CIE 9 MC
518.81	Fracaso respiratorio agudo
518.82	Otras insuficiencias pulmonares no clasificadas bajo otro concepto
786.00 a 786.09	Disnea y alteraciones respiratorias
786.1	Estridor
493.0	Asma extrínseca
493.8	Otras formas de asma
493.9	Asma no especificada
477.0 a 477.9	Rinitis alérgica
Descenso de la tensión arterial	
458,458.0,458.2,458.8,458.9	Hipotensión
Afectación gastrointestinal	
558.3	Gastroenteritis y colitis alérgica
787.0	Náuseas y vómitos
787.4	Peristaltismo visible
787.5	Ruidos intestinales anormales
787.6	Incontinencia de heces
789.0	Dolor abdominal
Afectación de piel y mucosas	
372.73	Edema conjuntival
374.82	Edema del párpado
478.6	Edema de laringe
478.25	Edema faríngeo o nasofaríngeo
782.62	Rubor ("Flush")
708.1 a 708.9	Urticaria
698.1,698.8,698.9	Prurito

Tabla 21- Algoritmo de Harduar-Morano. Combinación de síntomas y causas de anafilaxia y códigos CIE9-MC

- Participación de la piel y mucosas junto con shock causado por la anestesia (995.4)
- Compromiso respiratorio junto con shock causado por la anestesia (995.4) o edema angioneurótico (995.1)
- Descenso de la tensión arterial junto con la participación de la piel y mucosas, edema angioneurótico (995.1), efecto tóxico del veneno (989.5) o un código indicando que la causa del envenenamiento era una animal/planta venenosa (E905, E905.3, E905.5, E905.8, E905.9)
- Descenso de la tensión arterial y síntomas gastrointestinales junto con Otros efectos adversos y los no especificados de fármacos, sustancia medicamentosa y sustancia biológica no identificados (995.2) o una reacción alérgica no especificada (995.3)
- Descenso de la tensión arterial y la participación de piel mucosas junto con Otros efectos adversos y los no especificados de fármacos, sustancia medicamentosa y sustancia biológica no identificados (995.2) o una reacción alérgica no especificada (995.3)
- Compromiso respiratorio y descenso de la tensión arterial junto con Otros efectos adversos y los no especificados de fármacos, sustancia medicamentosa y sustancia biológica no identificados (995.2) o o una reacción alérgica no especificada (995.3)
- Compromiso respiratorio y síntomas gastrointestinales junto con Otros efectos adversos y los no especificados de fármacos, sustancia medicamentosa y sustancia biológica no identificados (995.2); o una reacción alérgica no especificada (995.3); participación de piel y mucosas; efecto tóxico del veneno (989.5); o un código indicando que la causa del envenenamiento era una animal/planta venenosa (E905, E905.3, E905.5, E905.8, E905.9)
- Compromiso respiratorio y afectación de piel y mucosas junto con Otros efectos adversos y los no especificados de fármacos, sustancia medicamentosa y sustancia biológica no identificados (995.2); una reacción alérgica no especificada (995.3); efecto tóxico del veneno (989.5); o un código indicando que la causa del envenenamiento era un animal/planta venenosa (E905, E905.3, E905.5, E905.8, E905.9)
- Síntomas gastrointestinales y participación de piel y mucosas junto con Otros efectos adversos y los no especificados de fármacos, sustancia medicamentosa y sustancia biológica no identificados (995.2); una reacción alérgica no especificada (995.3); efecto tóxico del veneno (989.5); o un código indicando que la causa del envenenamiento era un animal/planta venenosa (E905, E905.3, E905.5, E905.8, E905.9)

Los diferentes tipos de anafilaxia fueron diagnosticados de acuerdo con los siguientes códigos:

- Anafilaxias por Alimentos y anafilaxia por suero: 995.60 a 995.69 (shock anafiláctico por los alimentos) y 999.4.
- Anafilaxias por medicamentos:
 - Ingresos con el código 995.0 (shock anafiláctico no especificado) y un código incluido entre E930 a E949 (medicamentos y sustancias biológicas que causan efectos adversos cuando se utiliza como terapia).
 - Ingresos con el código 995.0 (shock anafiláctico no especificada) y el código 995.4 (trauma causado por la anestesia).
 - Efectos adversos no especificado causados por la administración adecuada de un fármaco o sustancia medicinal o biológica (995.2) y la combinación de códigos de 2 órganos o sistemas generalmente implicados en el síndrome de la anafilaxia (piel y mucosas y el sistema respiratorio o síntomas gastrointestinales) o los códigos relacionados con hipotensión.
- La anafilaxia por veneno o picadura de himenópteros, las especies de Anisakis, o Echinococcus fue diagnosticado de la siguiente manera:
 - ingresos con el código 995.0 (shock anafiláctico no especificado), en relación con el efecto de veneno (989.5) o un código que indica que la causa de la intoxicación era un animal venenoso / planta (E905) en el caso de la anafilaxia por himenópteros o Anisakis larva simplex (127.1) en el caso de anafilaxia por especies de Anisakis, y especies de *Echinococcus* (122) en el caso de anafilaxia debida a *Echinococcus*.
 - Un diagnóstico de anafilaxia de causa desconocida se hizo por los siguientes criterios:

- Los registros de la base de datos CMBD que incluían el código CIE-9-MC 995.0 y no habían sido seleccionados en los pasos previos como anafilaxia de causa conocida.
- Un ingreso que no tenía el código de un shock anafiláctico no especificado (995,0), y este registro contenía el código de 995,3 (reacciones alérgicas no especificados), junto con la combinación de códigos para afectación de piel y mucosas, junto con los códigos de compromiso de las vías respiratorias o síntomas gastrointestinales.

Además, se seleccionarán más casos de anafilaxia debido a los medicamentos, venenos de insectos, Anisakis, *Echinococcus*, o látex si un registro tiene un código asociado a estas causas, junto con lo siguiente:

- 1) la combinación de códigos para 2 o más órganos o sistemas (respiratorias, gastrointestinales) más síntomas de piel y mucosa; o
- 2) códigos asociados con hipotensión.

Un registro de la base de datos se considerará como “anafilaxia mortal” si el **tipo de alta** es la **muerte**.

Evaluamos la **gravedad de los episodios de anafilaxia** utilizando diferentes códigos de la CIE-9-MC relacionados con el uso de diferentes herramientas terapéuticas:

- 1- infusión de fármacos vasopresores -código 00.17-
- 2- ventilación mecánica invasiva -códigos 96.70 a 96.72-
- 3-parada cardio-respiratoria -código 427.5-

4-las muertes como se han definido anteriormente

5- Ingreso en el Área de Cuidados Críticos

6- La duración de la estancia hospitalaria.

3.2-Variables que definen la gravedad

Nuestra hipótesis es que es probable que otras comorbilidades aparte de las clásicas respiratoria y cardiológica puedan influir en la gravedad de los episodios de anafilaxia. Por otra parte, queremos definir también esta “gravedad” con las variables más representativas de la misma, que podemos extraer de la base de datos del CMBD español.

Para definir la gravedad de los episodios de anafilaxia, empleamos variables que podremos obtener directamente del CMBD, como la “**Muerte**” (indicador máximo de gravedad), el “**paro cardíaco**” o la “**estancia en Unidades de Cuidados Intensivos**”.

Además utilizamos la necesidad del “**uso de fármacos vasopresores**” o medicamentos vasoactivos (Dopamina, Norepinefrina, Epinefrina, Fenilefrina, Vasopresina , Terlipresina...) que se definen como “*fármacos que producen aumento de la presión arterial*”. El empleo de estos fármacos traducirá por tanto una situación de shock y de gravedad del episodio.

Otra variable que emplearemos y que traducirá una situación respiratoria comprometida y por tanto un peligro vital será la necesidad de **ventilación mecánica invasiva o Intubación orotraqueal**.

Emplearemos, por último “**la duración de la estancia hospitalaria**” cuando ésta es prolongada como otro indicador de gravedad de los episodios. Esta será utilizada en forma de quintiles.

Algunas de estas variables ya se han empleado en los estudios de gravedad previamente mencionados (tabla 11), aunque *sólo algunas de ellas* y no todas en un único estudio. Creemos que con el empleo de este conjunto de 6 variables como indicadores de gravedad se añadirá más exhaustividad al análisis.

Del mismo modo las diferentes comorbilidades estudiadas serán escogidas de las que se utilizan para calcular la puntuación Elixhauser^[87,89] (tabla 17) y Charlson^[81,86] (tabla 14). Las comorbilidades de estos sistemas de puntuación se asociaron en el estudio original con aumentos sustanciales en la duración de la estancia, gastos producidos por el paciente en el hospital, y mortalidad, tanto para grupos de enfermedades heterogéneas como homogéneas.

3.3-Análisis estadístico

Utilizamos el programa estadístico *STATA 14.1* (StataCorp. 2015. *Stata StatisticalSoftware: Release 14*. College Station, TX: StataCorp LP) para el análisis de datos. Dada la distribución no paramétrica de las variables los valores se expresan con la media, la mediana y el rango intercuartílico.

Se obtuvieron varias regresiones logísticas (binomial y ordinal de acuerdo con el tipo de variable), donde la variable dependiente fueron los diferentes indicadores de la gravedad y las covariables los distintos grupos de enfermedades que se describen en la

puntuación Elixhauser ^[87,89] y Charlson ^[81,86]; junto con las grandes causas de anafilaxia, sexo y edades agrupados en diferentes grupos. La escala calculada de Elixhauser modificada por Van Walraven^[89] y Charlson ^[81,86] y no sus enfermedades separadas se utilizaron como *covariable* en otro grupo de regresiones logísticas ajustadas con las enfermedades cardíacas y respiratorias, con el objetivo de determinar si otras comorbilidades diferentes a las enfermedades cardíacas y respiratorias aumentan la gravedad de los episodios de anafilaxia. El cálculo de los OR (*Odds Ratio*) con intervalos de confianza del 95% será la estimación del riesgo de sufrir un episodio de anafilaxia más grave.

Se calcularon los estadísticos C para evaluar la discriminación de cada modelo. El estadístico C es una medida resumen de la discriminación que cuantifica la capacidad del modelo para asignar una alta probabilidad para aquellos pacientes que sufren el evento. Los estadísticos C son equivalentes al área bajo la curva ROC (acrónimo de *Receiver Operating Characteristic Curve* o *Característica Operativa del Receptor*) y el rango es de 0.5 a 1.0: una medida de 0.5 indica que la discriminación se produce por casualidad, y 1.0 indica perfecta discriminación

Medimos también la calibración de la *puntuación de Elixhauser* comparando las diferentes tasas de eventos observados y esperados para las *puntuaciones de Elixhauser* que contienen al menos el 1% de los pacientes del estudio. Dentro de cada puntuación, las tasas de eventos esperados y observados se consideran similares si el Intervalo de Confianza (IC) del 95%, en todo el evento observado, incluye la tasa de eventos esperada. La calibración general se calculó mediante el estadístico de Hosmer Lemeshow^[99] agrupando las probabilidades en deciles.

Dado que la escala de *Elixhauser* fue diseñada para pacientes mayores de 18 años, se llevó a cabo un estudio de la sensibilidad en pacientes mayores y menores de 18 años para evaluar el comportamiento de los modelos, en ambos grupos de edades.

Para evaluar la homogeneidad entre sí de las variables de gravedad del estudio y descubrir la estructura subyacente de los datos, se realizó también un análisis factorial entre ellos.

3.4-Potencia del estudio

Dado que ya disponíamos de la base de datos antes del estudio, utilizada en un trabajo previo^[42], sabíamos lo frecuente que eran las variables independientes por estudiar y el tamaño de la muestra total (5261 ingresos cuyo diagnóstico principal es la anafilaxia), por lo que pudimos determinar la potencia del estudio para conseguir diferencias significativas.

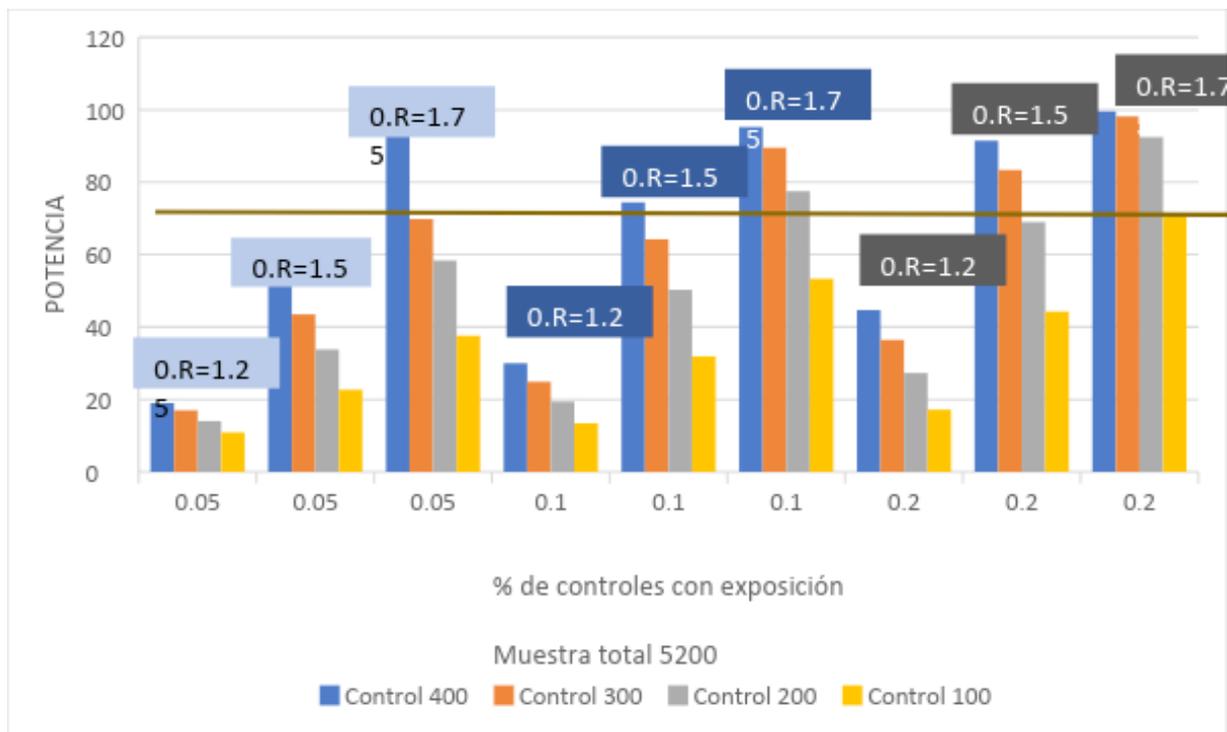
Dichas variables tienen resultados positivos, entre 100 casos (por ejemplo, estancia en UVI, muertes) a más de 500 casos (estancias superiores al 3º quintil de estancia hospitalaria), con valores intermedios como necesidad de ventilación mecánica invasiva. Esto supone que, para una muestra total de 5200 individuos,

- las variables con alrededor de 100 casos, con un error alfa-1 de 0,05, sólo cuando los *Odds Ratios* (OR) sean relativamente altos ($\geq 1,75$) y un porcentaje de controles con exposición alta ($\geq 20\%$), tienen una potencia cercana o superior al 80%. Este será el caso de las variables independientes: parada cardíaca, alta desde la UVI y administración de medicación vasopresora.

- las variables que superan los 400 casos, también con un error $\alpha=0,05$ tienen una potencia cercana o superior al 80%, en todos los casos si el OR es de 1,75 o mayor, o si la exposición en los casos es $>10\%$ a partir de OR de 1,5. Es el caso de la variable independiente conjunta ventilación mecánica invasiva o uso de medicación vasopresora y para estancia hospitalaria superior al 3ª quintil.
- las variables intermedias alrededor de los 300 casos, con potencias algo menores tuvieron un comportamiento similar al de las variables con 400 casos. En este grupo se encuentra la Ventilación mecánica invasiva.

En el gráfico 1 se puede apreciar de manera gráfica y más exhaustiva lo comentado en el texto previo

Gráfico 1-Potencia del Estudio y Controles de exposición



3.5-Aspectos legales

La confidencialidad de los datos recogidos al alta hospitalaria del enfermo, tanto por el sistema CMBD como a través del Libro de Registro de mortalidad, queda garantizada al establecerse en las respectivas normativas que las autoridades competentes sólo podrán tener acceso a dichos datos para fines estadísticos o de estudio, manteniéndose en todo caso el carácter reservado de la información

En consecuencia al estar anonimizadas las bases de datos que se van a utilizar en el estudio, se respetará las disposiciones generales de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, y las normas del Reglamento de desarrollo de la misma Ley sobre 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.

Por tanto, en el estudio no constará ninguna información numérica, alfabética, gráfica, fotográfica, acústica o de cualquier otro tipo concerniente a personas físicas identificadas o identificables.

No cabe la posibilidad de recoger el permiso por escrito de los pacientes ya que las bases de datos que proveen los propietarios de la misma (INE y Ministerio de Sanidad) están anonimizadas.

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (número 16/05).

4-RESULTADOS

4.1- Resultados generales

Utilizando los criterios explicados, en el período de estudio (1997 a 2011) se encontraron **5261** ingresos cuyo principal diagnóstico fue la anafilaxia entre los ingresos totales (69.682.253). El 53,75% de ellos eran hombres, con una mediana de edad de 49 años (rango intercuartílico de 43 años). Entre estos casos hubo **116** muertes, **136** paradas cardíacas, **107** ingresos en UCI, en **318** casos se usó Ventilación Mecánica Invasiva, en **66** fármacos vasopresores y en **1451** casos la Estancia hospitalaria fue prolongada (superior al 3º quintil).

Expondremos primero los resultados con el Índice de Elixhauser.

En las tablas 22 a 28 se muestran los resultados utilizando el *Índice de Elixhauser* con las diferentes proporciones de cada resultado en las covariables cualitativas, sus *Odds Ratio* brutos y ajustados y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%, en los ingresos por anafilaxia. En general, los pacientes con una característica determinada (uso de una herramienta terapéutica, ingreso al Área de Cuidados Intensivos ...) tienden a tener más comorbilidad asociada (enfermedades cardiovasculares, respiratorias, otras enfermedades, ...) en el análisis crudo correspondiente. Sólo la *edad* en los pacientes mayores de 14 años y menores de 75 años se comportó como un factor protector en algunas de las características estudiadas (uso de fármacos vasopresores) y los pacientes entre 5 y 14 años tuvieron estancias hospitalarias más bajas que los niños de 0 a 4 años.

En el caso de *paro cardíaco y muerte* por anafilaxia (tablas 22 y 23) se encontraron menos enfermedades asociadas. Para ambos resultados, las arritmias

cardíacas y las edades mayores de 50 años fueron factores de riesgo comunes para sufrir un paro cardíaco o morir. En el caso del *paro cardíaco* (tabla 22) los factores de riesgo asociados fueron las enfermedades pulmonares crónicas, el tumor sólido con metástasis y el grupo de edad entre 15 y 49 años. Para las *muertes* (tabla 23) los trastornos circulatorios pulmonares, la coagulopatía y los trastornos electrolíticos y de fluidos se asociaron con un mayor riesgo de muerte entre los ingresos por anafilaxia. Del mismo modo, el riesgo de morir debido a la anafilaxia por *Echinococcus* fue mayor que en el resto de las causas de la anafilaxia. Para ambos resultados, el estadístico C (tabla 28) fue más alto que el resto de los resultados estudiados en este estudio (paro cardíaco 0,77; IC del 95%: 0,75-0,77; muertes 0,82; IC del 95%: 0,80-0,83). Se observó una buena calibración para el paro cardíaco ($p = 0,59$, prueba de Hosmer-Lemeshow) pero no para las muertes ($p = 0,03$, prueba de Hosmer-Lemeshow).

En el análisis del manejo terapéutico asociado al curso grave de la anafilaxia, el *ingreso en el Área de Cuidados Intensivos* (tabla 24) y el *uso de ventilación mecánica invasiva* (tabla 25) fueron mayores en grupos de edad mayores de 15 años, aunque en el Área de Cuidados Intensivos los niños de 5 a 9 años tenían más ingresos en esta área que el grupo de 0-4 años. *El uso de fármacos vasopresores* (tabla 26) fue sólo más frecuente en pacientes con artritis reumatoide/enfermedades vasculares del colágeno y, en contraste, en pacientes de 15 a 74 años el uso de estos fármacos fue menor. Sin embargo, se observó una mayor comorbilidad, sobre todo en pacientes que necesitaban *ventilación mecánica*: estos pacientes tenían mayor presencia de arritmias, enfermedades respiratorias crónicas, enfermedades de la coagulación, pérdida de peso, alteraciones de electrolitos y líquidos, alcoholismo y abuso de drogas. La anafilaxia por *Echinococcus* tenía más probabilidad de utilización de ventilación mecánica invasiva

(tabla 25). En los casos del *ingreso al Área de Cuidados Intensivos* (tabla 24) se observó la presencia de arritmias, hipertensión arterial, trastornos de la circulación pulmonar, artropatías reumatoides/enfermedades vasculares del colágeno, enfermedades de la coagulación, alteraciones de los electrolitos y fluidos. El estadístico C (tabla 28) para los tres ítems fue de 0,70 a 0,73 con una buena calibración para los tres ítems ($p = 0,59$ para VMI, $p = 0,45$ para el ingreso en el Área de Cuidados Críticos y $p = 0,34$ para el uso de fármacos vasopresores, prueba de Hosmer-Lemeshow).

Finalmente, estudiamos la *duración de la estancia hospitalaria* (tabla 27) En general, muchas comorbilidades se asociaron con una duración más prolongada del ingreso: diferentes enfermedades cardíacas, incluida la insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos pulmonares (de la circulación pulmonar, enfermedades pulmonares crónicas), diabetes complicada, insuficiencia renal, linfoma, enfermedad por VIH, obesidad, pérdida de peso, diferentes trastornos hematológicos. Del mismo modo, las edades mayores de 14 años tenían estancias más largas que los niños de 0 a 4 años. Sin embargo, el grupo de edades comprendidas entre 5 y 14 años tuvo estancias más bajas que el grupo más joven. Por otro lado, la anafilaxia debida al *Echinococcus* tuvo estancias más prolongadas que el resto de los ingresos por anafilaxia.

Tabla 22-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas con la Parada Cardíaca. Elixhauser

Covariables	Exposición/ característica clínica		Ausencia exposición/ característica clínica		Análisis Crudo			Análisis Ajustado				
	Paro cardíaco Sí	Paro cardíaco No	Paro cardíaco Sí	Paro cardíaco No	Odds ratio Crudo	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%	p	Odds Ratio Ajustado	p>z	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%
Anafilaxia por alimentos	19	1509	117	3616	0,39	0,23	0,64	0,0001	0,29	0,7580	0,00	708,74
Anafilaxia por fármacos	71	1980	65	1345	0,42	0,18	0,60	0,0014	0,39	0,8100	0,00	920,52
Anafilaxia por venenos	1	53	135	5072	0,71	0,02	4,19	0,7329	0,28	0,7480	0,00	664,45
Anafilaxia por Anisakis	0	8	136	5117	0,00	0,00	18,18	0,6407	1,00			
Anafilaxia por <i>Echinococcus</i>	0	19	136	5106	0,00	0,00	7,62	0,4769	1,00			
Anafilaxia de causas desconocidas	45	1566	91	3650	1,12	0,76	1,63	0,53	0,43	0,8340	0,00	1039,83
Insuficiencia cardíaca congestiva	2	103	134	5022	0,73	0,09	2,75	0,6572	0,39	0,2060	0,09	1,68
Arritmias cardíacas	28	441	108	4684	2,75	1,73	4,26	<0,0001	2,35	0,0000	1,47	3,75
Enfermedad valvular cardíaca	2	105	134	5020	0,71	0,08	2,69	0,6373	0,47	0,3090	0,11	2,03
Trastornos de la circulación pulmonar	2	40	134	5085	1,90	0,22	7,45	0,3721	1,24	0,7750	0,28	5,54
Trastornos vasculares periféricos	1	88	135	5037	0,42	0,01	2,47	0,3809	0,29	0,2230	0,04	2,13
HTA	34	1145	102	3980	1,16	0,76	1,73	0,463	0,74	0,1880	0,48	1,16
Parálisis	1	44	135	5081	0,86	0,02	5,10	0,8776	0,67	0,6970	0,09	5,15
Otras enfermedades neurológicas	6	94	130	5031	2,47	0,87	5,72	0,0298	2,19	0,0840	0,90	5,34
Enfermedad crónica pulmonar	49	881	87	4244	2,71	1,86	3,93	<0,0001	2,45	0,0000	1,68	3,57
Diabetes no complicada	14	439	122	4686	1,22	0,64	2,16	0,4782	0,87	0,6450	0,48	1,57
Diabetes complicada	1	102	135	5023	0,36	0,01	2,11	0,2971	0,25	0,1810	0,03	1,89
Hipotiroidismo	3	76	133	5049	1,50	0,30	4,64	0,4938	1,29	0,6820	0,38	4,33
Insuficiencia renal	4	135	132	4990	1,12	0,30	3,00	0,8256	0,96	0,9360	0,33	2,75

Covariables	Exposición/ característica clínica				Ausencia exposición/ característica clínica				Análisis Crudo				Análisis Ajustado			
	Paro cardiaco		Sí		Paro cardiaco		No		Odds ratio Crudo	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%	p	Odds Ratio Ajustado	p>z	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%
	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No								
Enfermedad hepática	6	97	130	5028	2,39	0,84	5,54	0,0364	1,72	0,2340	0,70	4,23				
Enfermedad ulcerosa péptica no sangrante	0	6	136	5119	0,00	0,00	24,26	0,6897	1,00							
SIDA/Infección por VIH	1	11	135	5114	3,44	0,08	24,00	0,209	4,62	0,1600	0,55	39,03				
Linfoma	2	28	134	5097	2,72	0,31	10,96	0,16	2,59	0,2140	0,58	11,67				
Cáncer metastásico	9	115	127	5010	3,09	1,35	6,25	0,009	1,25	0,6130	0,53	2,92				
Tumor sólido con metástasis	20	220	116	4905	3,84	2,22	6,35	<0,0001	2,85	0,0010	1,54	5,28				
Artritisreumatoide/enf. vascular del colágeno	2	33	134	5092	2,30	0,27	9,16	0,2418	1,74	0,4670	0,39	7,76				
Obesidad	10	262	126	4863	1,47	0,68	2,84	0,2441	1,26	0,5090	0,63	2,52				
Coagulopatía	3	49	133	5076	2,34	0,46	7,39	0,1459	1,77	0,3670	0,51	6,17				
Pérdida de peso	0	8	136	5117	0,00	0,00	18,18	0,6447	1,00							
Trastornos de fluidos y electrolitos	9	143	127	4982	2,47	1,08	4,97	0,0085	2,07	0,0550	0,98	4,34				
Anemia por pérdida de sangre	0	17	136	5108	0,00	0,00	8,52	0,50	1,00							
Anemia carencial	3	104	133	5021				0,8855	1,03	0,9560	0,31	3,47				
Alcoholismo	8	142	128	4983	2,19	0,91	4,57	0,0314	1,23	0,6140	0,55	27,16				
Abuso de drogas	2	31	134	5094	2,45	0,28	9,81	0,2069	2,42	0,2550	0,53	11,05				
Psicosis	0	26	136	5099	0,00	0,00	5,56	0,45	1,00							
Depresión_	5	172	131	4953	1,10	0,35	2,68	0,838	0,84	0,7150	0,33	2,16				
0 a 4 años	1	575														
5 a 9 años	3	284			3,15	0,63	58,97	0,0759	4,86	0,1730	0,50	47,13				
10 a 14 años	0	231			0,40			0,5266	1,00							
15 a 49 años	30	1517			9,09	1,54	83,97	0,0026	7,45	0,0510	0,99	55,97				
50 a 74 años	83	1905			22,56	3,45	18,20	<0,0001	14,89	0,0090	1,99	111,37				
>75 años	19	613			14,84	2,35	13,54	0,0001	9,71	0,0310	1,23	76,85				
Hombres	78	2750	58	2375	1,16	0,81	1,67	0,394	0,90	0,5910	0,63	1,31				

Tabla 23-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas con la Muerte por anafilaxia. Elixhauser

Covariables	Exposición/ característica clínica				Ausencia de exposición/ característica clínica				Análisis Crudo				Análisis Ajustado			
	Muerte Si	Muerte No	Muerte Si	Muerte No	Muerte Si	Muerte No	Muerte Si	Muerte No	Odds ratio Crudo	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%	p	Odds Ratio Ajustado	p>z	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%
Anafilaxia por alimentos	13	1515	103	3630	0,30	0,16	0,54	<0,0001	2,44	0,5440	0,14	43,59				
Anafilaxia por fármacos	55	1996	61	3149	1,42	0,97	2,09	0,0598	3,39	0,3930	0,21	55,76				
Anafilaxia por venenos	1	53	115	5092	0,84	0,02	4,95	0,859	2,11	0,6410	0,09	48,98				
Anafilaxia por Anisakis	0	8	116	5137	0,00	0,00	21,42	0,6708	1,00							
Anafilaxia por <i>Echinococcus</i>	2	17	114	5128	5,29	0,59	22,70	0,0133	12,72	0,0330	1,22	132,30				
Anafilaxia de causa desconocida	46	1565	70	3580	1,50	1,01	2,22	0,03	5,41	0,2440	0,32	92,53				
Insuficiencia cardiaca congestiva	6	99	110	5046	2,78	0,97	6,46	0,01	1,00	0,9980	0,38	2,61				
Arritmias cardiacas	28	441	88	4704	3,39	2,11	5,31	<0,0001	2,20	0,0020	1,34	3,61				
Enfermedad valvular cardiaca	5	102	111	5043	2,23	0,69	5,52	0,079	1,02	0,9690	0,36	2,87				
Trastornos de la circulación pulmonar	4	38	112	5107	4,80	1,22	13,66	0,013	3,29	0,0480	1,01	10,70				
Trastornos vasculares periféricos	4	85	112	5060	2,13	0,56	5,79	0,1379	1,22	0,7250	0,41	3,62				
HTA	31	1148	85	3997	1,27	0,81	1,95	0,2599	0,67	0,1010	0,41	1,08				
Parálisis	1	44	115	5101	1,01	0,02	6,03	0,0037	0,40	0,4120	0,04	3,61				
Otras enfermedades neurológicas	12	88	104	5057	6,63	3,20	1,26	<0,0001	6,01	<0,0001	2,99	12,06				
Enfermedad pulmonar crónica	26	904	90	4241	1,36	0,84	2,13	0,1763	1,13	0,6150	0,70	1,82				
Diabetes no complicada	11	442	105	4073	1,11	0,54	2,10	0,7349	0,82	0,5650	0,41	1,63				
Diabetes complicada	3	100	113	5045	1,34	0,27	4,13	0,6213	0,70	0,6000	0,18	2,68				
Hipotiroidismo	1	78	115	5067	0,56	0,01	3,31	0,5668	0,48	0,4760	0,06	3,62				
Insuficiencia renal	6	133	110	5013	2,06	0,73	4,74	0,0857	1,12	0,8070	0,44	2,84				
Enfermedad hepática	4	99	112	5046	1,82	0,48	4,94	0,2143	1,50	0,4710	0,50	4,49				

Covariables	Exposición/ característica clínica				Ausencia de exposición/ característica clínica				Análisis Crudo			Análisis Ajustado				
	Muerte		No Muerte		Muerte		No Muerte		Odds ratio Crudo	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%	P	Odds Ratio Ajustado	p>z	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No								
Enfermedad ulcerosa péptica no sangrante	0	6	116	5139					0,00	0,00	28,59	0,7219	1,00			
SIDA/Infección por VIH	1	11	115	5134					4,06	0,09	28,34	0,1478	3,46	0,3060	0,32	37,08
Linfoma	2	28	114	5117					3,21	0,37	12,97	0,10	1,81	0,4570	0,38	8,70
Cancer metastásico	5	119	111	5026					1,90	0,59	4,70	0,1608	1,45	0,5140	0,48	4,42
Tumor sólido sin metástasis	9	231	107	4914					1,79	0,79	3,58	0,0952	1,11	0,8120	0,48	2,56
Artritis reumatoide enfermedades vasculares del colágeno	3	32	113	5113					4,24	0,82	13,86	0,0101	2,77	0,1340	0,73	10,54
Obesidad	1	271	115	4874					0,16	0,00	0,90	0,0341	0,15	0,0630	0,02	1,11
Coagulopatía	11	41	105	5104					13,04	5,87	2,67	<0,0001	7,21	<0,001	3,22	16,11
Pérdida de peso	1	7	115	5138					6,38	0,14	5,03	0,0472	6,35	0,1240	0,60	66,84
Trastornos de fluidos y electrolitos	20	132	96	5013					7,91	4,48	13,37	<0,0001	5,75	<0,001	3,21	10,29
Anemia por pérdida de sangre	0	17	116	5128					0,00	0,00	10,04	0,5352	1,00			
Anemia carencial	2	105	114	5040					0,84	0,10	3,19	0,8111	0,33	0,1670	0,07	1,59
Alcoholismo	5	145	145	5000					1,55	0,49	3,82	0,3396	0,95	0,9210	0,35	2,58
Abuso de drogas	2	31	114	5114					2,89	0,33	11,61	0,1302	3,94	0,1010	0,76	20,35
Psicosis	0	26	116	5119					0,00	0,00	6,54	0,44	1,00			
Depresión	5	172	111	4973					1,30	0,41	3,19	0,5677	1,14	0,7850	0,44	2,98
0 a 4 años	1	575														
5 a 9 años	2	285							4,04	0,36	44,84	0,22	3,39	0,3250	0,30	38,64
10 a 14 años	2	229							5,02	0,45	55,91	0,14	3,29	0,3430	0,28	38,69
15 a 49 años	21	1526							7,91	1,06	59,15	0,02	5,42	0,1060	0,70	42,01
50 a 74 años	58	1930							17,28	2,37	125,80	0,00	12,52	0,0150	1,63	95,88
>75 años	32	600							30,67	4,08	230,54	0,00	17,45	0,0070	2,20	138,54
Hombres	64	2764	52	2381					1,06	0,72	1,57	0,757	0,87	0,5060	0,58	1,31

Tabla 24-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas con el ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos. Elixhauser

Covariables	Exposición/ característica clínica			Ausencia/exposición/ característica clínica			Análisis Crudo			Análisis Ajustado		
	Ingreso en cuidados intensivos	No ingreso en cuidados intensivos	Ingreso en cuidados intensivos	Ingreso en cuidados intensivos	No ingreso en cuidados intensivos	No ingreso en cuidados intensivos	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%	p	Odds Ratio Ajustados	p>z	Limite Inferior IC 95%
Anafilaxia por alimentos	23	1505	84	3649	0,66	0,40	1,07	0,0820	0,25	0,640	0,00	88,57
Anafilaxia por fármacos	55	1996	52	3158	1,67	1,12	2,50	0,0078	0,30	0,688	0,00	106,79
Anafilaxia por veneno	2	52	105	1512	1,87	0,22	7,27	0,3822	0,50	0,819	0,00	178,98
Anafilaxia por anisakis	0	8	107	5146	0,00	0,00	23,27	0,6834	1,00			
Anafilaxia por <i>Echinococcus</i>	0	19	107	5135	0,00	0,00	9,75	0,5292	1,00			
Anafilaxia de causa desconocida	27	1584	80	3570	0,76	0,47	1,20	0,2218	0,21	0,603	0,00	75,39
Insuficiencia cardiaca congestiva	4	101	103	5053	1,94	0,51	5,28	0,1929	0,86	0,797	0,28	2,67
Arritmia cardiacas	20	449	87	4705	2,41	1,39	4,00	0,0003	1,80	0,036	1,04	3,12
Enfermedad valvular cardiaca	2	105	105	5049	0,92	0,11	3,48	0,903	0,47	0,326	0,11	2,11
Trastornos de la circulación pulmonar	4	38	103	5116	5,23	1,33	14,91	0,0006	4,85	0,008	1,51	1,56
Trastornos de la circulación periférica	2	87	105	5067	1,11	0,13	4,23	0,8856	0,95	0,949	0,22	4,15
HTA	39	1140	68	4014	2,02	1,32	3,06	0,0004	2,14	0,002	1,32	3,49
Parálisis	1	44	106	5110	1,10	0,03	6,56	0,9284	0,89	0,912	0,12	6,85
Otras enfermedades neurológicas	4	96	103	5058	2,05	0,54	5,57	0,1596	1,85	0,257	0,64	5,39
Enfermedad pulmonar crónica	25	905	82	4249	1,43	0,87	2,28	0,1192	1,31	0,266	0,81	2,10
Diabetes no complicada	10	443	97	4711	1,10	0,51	2,12	0,7841	0,78	0,481	0,38	1,57
Diabetes complicada	2	101	105	5053	0,95	0,11	3,62	0,9567	0,70	0,634	0,16	3,09
Hipotiroidismo	2	77	105	5077	1,26	0,15	4,81	0,7521	0,91	0,901	0,21	3,95
Insuficiencia renal	2	137	105	5017	0,70	0,08	2,63	0,6145	0,37	0,187	0,09	1,62
Enfermedad hepática	2	101	105	5053	0,95	0,11	3,62	0,9467	0,74	0,685	0,17	3,23

Covariables	Exposición/ característica clínica				Ausencia/exposición/ característica clínica				Análisis Crudo				Análisis Ajustado			
	Ingreso en cuidados intensivos	No ingreso en cuidados intensivos	Ingreso en cuidados intensivos	No ingreso en cuidados intensivos	Ingreso en cuidados intensivos	No ingreso en cuidados intensivos	Odds ratio Cruados	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%	p	Odds Ratio Ajustados	p>z	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%		
Enfermedad ulcerosa péptica no sangrante	1	5	106	5149	9,72	0,20	87,77	0,0111	5,43	0,140	0,57	51,39				
SIDA/infección por VIH	0	12	107	1542	0,00	0,00	15,48	0,6173	1,00							
Linfoma	2	28	105	5126	3,49	0,40	14,13	0,0714	2,62	0,230	0,54	12,58				
Cáncer metastásico	4	120	103	5034	1,63	0,43	4,41	0,3413	0,94	0,916	0,29	3,08				
Tumor sólido sin metástasis	10	230	97	4924	2,21	1,01	4,31	0,0166	1,95	0,101	0,88	4,33				
Artritis reumatoide/ enfermedad vascular del colágeno	3	22	104	5122	4,62	0,89	15,12	0,0060	3,74	0,046	1,02	13,69				
Obesidad	4	268	103	4886	0,71	0,19	1,89	0,4993	0,52	0,221	0,19	1,48				
Coagulopatía	6	46	101	5108	6,60	2,25	15,95	<0,0001	4,24	0,004	1,59	11,32				
Pérdida de peso	0	8	107	5146	0,00	0,00	23,27	0,6834	1,00							
Trastornos de fluidos y electrolitos	15	137	92	5017	5,97	3,13	10,70	<0,0001	4,39	0,000	2,34	8,24				
Anemia por pérdida de sangre	0	17	107	5137	0,00	0,00	10,91	0,5518	1,00							
Anemia carencial	1	106	106	5048	0,45	0,01	2,61	0,4157	0,22	0,151	0,03	1,75				
Alcoholismo	3	147	104	5007	0,98	0,20	3,01	0,9762	0,64	0,479	0,19	2,18				
Abuso de drogas	2	31	105	5123	3,15	0,36	12,65	0,1002	3,97	0,079	0,85	18,51				
Psicosis	1	25	106	5129	1,94	0,05	12,05	0,5116	2,14	0,482	0,26	17,73				
Depresión_	4	173	103	4981	1,12	0,30	3,00	0,8284	0,85	0,761	0,30	2,40				
0 a 4 años	1	575														
5 a 9 años	7	280			14,38	1,73	119,11	0,0011	13,31	0,016	1,61	109,73				
10 a 14 años	2	229			5,02	0,45	55,91	0,1444	4,41	0,229	0,39	49,57				
15 a 49 años	32	1515			12,11	1,65	89,54	0,0017	9,91	0,026	1,32	74,62				
50 a 74 años	49	1939			14,53	1,99	106,00	0,0005	8,14	0,044	1,06	62,48				
>75 años	16	616			14,94	1,95	114,23	0,0050	6,43	0,083	0,79	52,65				
Hombres	57	2771	50	2383	0,98	0,66	1,47	0,9194	0,98	0,927	0,65	1,48				

Tabla 25-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas con Ventilación Mecánica Invasiva. Elixhauser

Covariables	Exposición/ característica clínica				Ausencia de exposición/ característica clínica		Análisis Crudo				Análisis Ajustado			
	VMI Si	VMI No	VMI Si	VMI No	VMI Si	VMI No	Odds ratio Cruados	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%	P	Odds Ratio Ajustado	P-z	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%
Anafilaxia por alimentos	66	1462	252	3481	0,62	0,46	0,83	0,0008	3,67	0,184	0,54	25,01		
Anafilaxia por fármacos	161	1890	157	3053	1,66	1,31	2,09	<0,0001	3,94	0,155	0,59	26,11		
Anafilaxia por venenos	4	50	314	4893	1,25	0,32	3,43	0,67	3,92	0,154	0,60	25,61		
Anafilaxia por Anisakis	0	0	318	4935				0,47	1,00					
Anafilaxia por Equinococcus	3	16	315	4927	2,93	0,54	10,32	0,07	6,70	0,037	1,12	40,11		
Anafilaxia de causa desconocida	86	1525	232	3418	0,83	0,64	1,08	0,15	3,14	0,241	0,46	21,22		
Insuficiencia cardíaca congestiva	14	304	91	4852	2,46	1,28	4,40	0,02	1,67	0,113	0,89	3,16		
Arritmias cardíacas	53	265	416	4527	2,18	1,56	2,99	<0,0001	1,60	0,007	1,14	2,26		
Enfermedad valvular Cardíaca	9	98	309	4845	1,44	0,63	2,88	0,30	0,91	0,807	0,43	1,92		
Trastornos de la Circulación Pulmonar	5	37	313	4906	2,12	0,65	5,45	0,11	1,16	0,775	0,43	3,12		
Trastornos vasculares Periféricos	5	84	84	4859	0,92	0,29	2,27	0,86	0,68	0,425	0,26	1,75		
HTA	82	1097	236	3846	1,22	0,93	1,59	0,14	0,84	0,264	0,62	1,14		
Parálisis	4	41	314	4902	1,52	0,39	4,24	0,42	1,24	0,702	0,42	3,67		
Otras enfermedades neuroológicas	11	89	307	4854	1,95	0,93	3,72	0,04	1,56	0,197	0,80	3,04		
Enfermedad Pulmonar Crónica	112	818	206	4125	2,74	2,13	3,51	<0,0001	2,57	0,000	2,00	3,32		
Diabetes no complicada	30	423	288	4808	1,11	0,73	1,65	0,59	0,89	0,583	0,59	1,35		
Diabetes complicada	7	96	311	4847	1,14	0,44	2,46	0,75	0,72	0,435	0,32	1,63		
Hipotiroidismo	8	72	310	4872	1,77	0,73	3,73	0,13	1,38	0,418	0,63	3,02		
Insuficiencia Renal	13	126	305	4817	1,63	0,83	2,93	0,10	1,35	0,345	0,72	2,54		

Enfermedad hepática	8	95	310	4848	1,32	0,55	2,73	0,46	0,75	0,473	0,35	1,63
Enfermedad Ulcerosa péptica no sangrante.	1	5	317	4938	3,12	0,07	27,95	0,27	2,40	0,431	0,27	21,32
SIDA/Infección por VIH	1	11	317	4932	1,41	0,03	9,79	0,74	0,88	0,913	0,09	8,99
Linfoma	1	29	317	4914	0,53	0,01	3,25	0,53	0,40	0,388	0,05	3,16
Cancer metastásico	10	114	308	4829	1,38	0,64	2,66	0,34	1,19	0,655	0,55	2,60
Tumor sólido sin metastásis	18	222	300	4721	1,28	0,73	2,10	0,33	0,99	0,982	0,55	1,79
Enfermedades del colágeno	4	31	314	4912	2,02	0,51	5,76	0,18	1,74	0,317	0,59	5,13
Artritis reumatoide	25	247	293	4696	1,62	1,01	2,50	0,03	1,24	0,357	0,79	1,96
Obesidad	14	38	304	4905	5,94	2,94	11,36	<0,0001	5,27	0,000	2,69	10,34
Coagulopatía	2	6	316	4937	5,21	0,51	29,26	0,02	7,17	0,025	1,29	40,03
Pérdida de peso	24	128	294	4815	3,07	1,87	4,86	<0,0001	2,25	0,001	1,38	3,67
Enfermedades de fluidos y electrolitos												
Anemia por pérdida de sangre	2	15	316	4928	2,08	0,23	9,00	0,32	1,85	0,426	0,41	8,44
Anemia carencial	6	101	312	4842	0,92	0,33	2,10	0,85	0,65	0,330	0,27	1,56
Alcoholismo	21	129	297	4814	2,64	1,56	4,28	<0,0001	1,91	0,015	1,13	3,23
Abuso de drogas	8	25	310	4918	5,08	1,96	11,72	<0,0001	3,48	0,005	1,45	8,38
Psicosis	4	22	314	4921	2,85	0,71	8,46	0,05	2,27	0,152	0,74	6,96
Depresión	13	164	305	4779	1,24	0,64	2,22	0,46	0,92	0,781	0,50	1,67
0 a 4 años	3	573										
5 a 9 años	6	281	4		4	1,01	16,50	0,0326	3,34	0,092	0,82	13,58
10 a 14 años	3	228	3		3	0,50	12,57	0,2452	2,03	0,390	0,40	10,22
15 a 49 años	108	1439	14		14	4,49	45,78	<0,0001	10,89	0,000	3,39	35,00
50 a 74 años	152	1836	16		16	4,98	50,23	<0,0001	11,42	0,000	3,52	37,00
Mayor de 75 años	46	586	15		15	4,55	49,36	<0,0001	8,87	0,000	2,63	29,99
Hombres	165	2663	153	2280	0,92	0,73	1,17	0,49	1,12	0,362	0,88	1,43

Tabla 26-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas con el uso de Fármacos vasopresores. Elixhauser

Covariables	Exposición/ característica clínica				Ausencia de exposición/característica clínica				Análisis Crudo				Análisis Ajustado			
	Uso de vasopresor	No uso de vasopresor	Uso de vasopresor	No uso de vasopresor	Uso de vasopresor	No uso de vasopresor	Odds ratio Crudo	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%	p	Odds Ratio Ajustado	p>z	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%		
Anafilaxia por alimentos	19	1509	47	3686	0,99	0,55	1,72	0,9632	0,9910	4800,99	0,9910	0,00	,			
Anafilaxia por fármacos	33	2018	33	3177	1,57	0,94	2,64	0,0648	0,9900	7244,90	0,9900	0,00	,			
Anafilaxia por venenos	0	54	66	5141	0,00	0,00	5,56	0,4051		1,00						
Anafilaxia por anisakis	0	8	66	5187	0,00	0,00	38,21	0,7497		1,00						
Anafilaxia por <i>Echinococcus</i>	0	19	66	5176	0,00	0,00	15,98	0,6260		1,00						
Anafilaxia por causas desconocidas	14	1597	52	3598	0,61	0,31	1,11	0,0951	0,9910	3883,96	0,9910	0,00	,			
Insuficiencia congestiva cardiaca	3	102	63	5093	2,38	0,47	7,47	0,1361	0,6750	1,33	0,6750	0,35	5,04			
Aritmias cardiacas	9	460	57	4735	1,63	0,70	3,33	0,1753	0,3880	1,43	0,3880	0,64	3,19			
Enfermedad valvular cardiaca	4	103	62	5092	3,19	0,83	8,83	0,0197	0,0810	2,82	0,0810	0,88	9,02			
Trastornos de la circulación pulmonar	0	42	66	5153	0,00	0,00	7,17	0,4633		1,00						
Trastornos de la circulación periférica HTA	2	87	64	5108	1,83	0,21	7,10	0,3961	0,4960	1,69	0,4960	0,37	7,64			
Parálisis	19	1160	47	4035	1,41	0,78	2,45	0,2112	0,2240	1,55	0,2240	0,77	3,13			
Otras enfermedades neurológicas	1	44	65	5151	1,80	0,04	10,93	0,5880	0,6950	1,52	0,6950	0,19	12,33			
Enfermedad pulmonar crónica	8	922	58	4273	0,64	0,26	4,67	0,8174	0,6800	0,65	0,6800	0,08	5,17			
Diabetes no complicada	7	446	59	4749	1,26	0,48	2,79	0,5609	0,7470	1,15	0,7470	0,49	2,72			
Diabetes complicada	1	102	65	5093	0,77	0,02	4,53	0,7939	0,9830	0,98	0,9830	0,13	7,39			
Hipotiroidismo	1	78	65	5117	1,01	0,02	5,99	0,9927	0,9010	1,14	0,9010	0,15	8,71			
Insuficiencia renal	1	138	65	5057	0,56	0,01	3,31	0,5657	0,2660	0,30	0,2660	0,04	2,49			

Covariables	Exposición/ característica clínica				Ausencia de exposición/característica clínica				Análisis Crudo		Análisis Ajustado			
	Uso de vasopresor	No uso de vasopresor	Uso de vasopresor	No uso de vasopresor	Odds ratio Crudo	Límite Inferior IC 95%	Límite Superior IC 95%	p	Odds Ratio Ajustado	p>z	Límite Inferior IC 95%	Límite Superior IC 95%		
Enfermedad hepática	1	102	65	5093	0,77	0,02	4,53	0,7939	0,92	0,9360	0,12	7,12		
Enfermedad péptica ulcerosa no sangrante	0	6	66	5189	0,00	0,00	51,03	0,7824	1,00					
SIDA/Infección por HIV	0	12	66	5183	0,00	0,00	25,40	0,6959	1,00					
Linfoma	1	29	65	5166	2,74	0,07	17,06	0,3049	1,92	0,5570	0,22	17,09		
Cancer metastásico	4	120	62	5075	2,73	0,71	7,52	0,0459	1,67	0,4470	0,45	6,20		
Tumor sólido sin metástasis	7	233	59	4962	2,53	0,96	5,62	0,0179	2,19	0,1440	0,76	6,26		
Artritis reumatoide enfermedades del colágeno	3	32	63	5163	7,68	1,47	2,55	0,0001	9,82	0,0010	2,63	36,72		
Obesidad	3	269	63	4926	0,87	0,17	2,70	0,8176	0,98	0,9790	0,29	3,33		
Coagulopatía	2	50	64	5145	3,22	0,37	12,71	0,0915	2,25	0,3020	0,48	10,51		
Pérdida de peso	0	8	66	5187	0,00	0,00	38,21	0,7497	1,00					
Trastornos de fluidos y electrolitos	3	149	63	5046	1,61	0,32	5,02	0,42	1,21	0,7660	0,35	4,14		
Anemia por pérdida de sangre	0	17	66	5178	0,00	0,00	17,88	0,6416	1,00					
Anemia carencial	2	105	64	5090	2	0	5,84	0,5638	1,11	0,8940	0,25	4,94		
Alcoholismo	3	63	63	5048	1,64	0,32	5,10	0,4053	0,21	0,2530	0,59	7,34		
Abuso de drogas	0	33	66	5162	0,00	0,00	9,15	0,5160	1,00					
Psicosis	0	26	66	5169	0,00	0,00	1164029,00	0,5645	1,00					
Depresión_	2	176	65	5019	0,44	0,01	2,56	0,4018	0,36	0,3190	0,05	2,71		
0 a 4 años	11	565												
5 a 9 años	4	283			0,73	0,23	2,30	0,5850	0,73	0,5940	0,23	2,33		
10 a 14 años	4	227			0,91	0,29	2,87	0,8656	0,89	0,8430	0,27	2,89		
15 a 49 años	15	1532			0,50	0,23	1,10	0,0800	0,40	0,0440	0,17	0,97		
50 a 74 años	19	1969			0,50	0,23	1,05	0,0609	0,27	0,0070	0,10	0,70		
>75 años	13	619			1,08	0,48	2,43	0,8547	0,47	0,1840	0,16	1,43		
Hombres	33	2795	33	2400	0,86	0,51	1,44	0,5380	1,20	0,4940	0,71	2,01		

Tabla 27-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas a la duración de la estancia (superior al 3° quintil) Elixhauser

Covariables	Exposición/ característica clínica				Ausencia de exposición/característica clínica			Análisis Crudo			Análisis Ajustado		
	Estancia prolongada	No estancia prolongada	Estancia prolongada	No estancia prolongada	Estancia prolongada	No estancia prolongada	Odds ratio Crudo	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%	p	Odds Ratio Ajustado	p>z	Limite Inferior IC 95%
Anafilaxia por alimentos	246	1282	1200	2533	0,41	0,35	0,47	<0,0001	1,01	0,9950	0,20	5,16	
Anafilaxia por farmacos	740	1331	706	2504	2,00	1,77	2,27	<0,0001	1,53	0,6060	0,30	7,80	
Anafilaxia por venenos	13	41	1433	3774	0,84	0,41	1,60	0,5725	1,01	0,9910	0,20	5,09	
Anafilaxia por anisakis	1	7	1445	3808	0,38	0,01	2,93	0,3241	0,37	0,3960	0,04	3,68	
Anafilaxia por <i>Echinococcus</i>	15	4	1431	3811	9,99	3,17	41,38	<0,0001	11,97	0,0070	1,98	72,44	
Anafilaxia por causas desconocidas	436	1175	1010	2640	0,97	0,85	1,11	0,6493	1,24	0,7950	0,24	6,36	
Insuficiencia cardiaca congestiva	67	38	1379	3777	4,83	3,18	7,43	<0,0001	1,74	0,0140	1,12	2,71	
Arritmias cardiacas	240	229	1206	3586	3,12	2,56	3,80	<0,0001	1,68	0,0000	1,35	2,08	
Enfermedad valvular cardiaca	64	43	1382	3772	4,06	2,70	6,16	<0,0001	1,66	0,0190	1,09	2,55	
Trastornos de la circulación pulmonar	27	15	1419	3800	4,82	2,46	9,78	<0,0001	1,86	0,0720	0,95	3,65	
Trastornos de la circulación periférica	54	35	1392	3780	4,19	2,67	6,63	<0,0001	1,82	0,0100	1,16	28,75	
HTA	507	672	939	3143	2,53	2,20	2,90	<0,0001	1,14	0,1300	0,96	1,34	
Parálisis	22	23	1424	3792	2,55	1,35	4,80	0,0012	1,66	0,1210	0,88	3,15	
Otras enfermedades neurológicas	54	46	1392	3769	3,18	2,09	4,84	<0,0001	2,46	0,0000	1,61	3,77	
Enfermedad pulmonar crónica	345	585	1101	3230	1,73	1,49	2,01	<0,0001	1,44	0,0000	1,22	1,70	
Diabetes no complicada	186	267	1260	3548	1,96	1,60	2,40	<0,0001	1,07	0,5570	0,86	1,33	
Diabetes complicada	54	49	1392	3766	2,98	1,98	4,50	<0,0001	1,57	0,0370	1,03	2,40	
Hipotiroidismo	33	46	1413	3769	1,91	1,18	3,07	0,0042	1,12	0,6530	0,69	1,82	
Insuficiencia renal	75	64	1371	3751	3,21	2,25	4,57	<0,0001	1,32	0,1480	0,91	1,92	
Enfermedad hepática	46	57	1400	3758	2,17	1,43	3,27	0,0001	1,38	0,1420	0,90	2,12	

Covariables	Exposición/ característica clínica				Ausencia de exposición/característica clínica				Análisis Crudo			Análisis Ajustado		
	Estancia prolongada	No estancia prolongada	Estancia prolongada	No estancia prolongada	Estancia prolongada	No estancia prolongada	Odds ratio Crudo	Límite Inferior IC 95%	Límite Superior IC 95%	p	Odds Ratio Ajustado	p-z	Límite Inferior IC 95%	Límite Superior IC 95%
Enfermedad péptica ulcerosa no sangrante	2	4	1444	3811	1,32	0,12	9,22	0,7482	0,73	0,7170	0,13	4,11		
SIDA/Infección por HIV	7	5	1439	3810	3,71	1,01	1,48	0,0166	4,76	0,0110	1,43	15,83		
Linfoma	19	11	1427	3804	4,60	2,08	1,07	0,0001	4,44	0,0000	1,99	9,90		
Cancer metastásico	36	88	1410	3727	1,08	0,71	1,62	0,6962	0,86	0,5300	0,53	1,38		
Tumor sólido sin metástasis	79	161	1367	3654	1,31	0,98	1,74	0,0537	0,89	0,4840	0,63	1,24		
Artritis reumatoide enfermedades del colágeno	16	19	1430	3796	2,24	1,07	4,60	0,0154	1,21	0,6120	0,59	2,48		
Obesidad	132	140	1314	3675	2,64	2,04	3,40	<0,0001	1,87	0,0000	1,43	2,44		
Coagulopatía	27	25	1419	3790	2,88	1,61	5,20	0,0001	1,88	0,0430	1,02	3,45		
Pérdida de peso	6	2	1440	3813	7,94	1,42	8,05	0,0260	8,62	0,0150	1,52	48,76		
Trastornos de fluidos y electrolitos	72	80	1374	3735	2,45	1,74	3,43	0,0001	1,75	0,0030	1,22	2,52		
Anemia por pérdida de sangre	11	6	1435	3809	4,87	1,65	1,60	0,0006	3,27	0,0300	1,12	9,56		
Anemia carencial	64	43	1382	3772	4,06	2,70	6,16	<0,0001	2,73	0,0000	1,78	4,19		
Alcoholismo	54	96	1392	3719	1,50	1,05	2,13	0,0178	1,09	0,6480	0,75	1,59		
Abuso de drogas	10	23	1436	3792	1,15	0,49	2,52	0,7161	1,21	0,6310	0,55	2,66		
Psicosis	10	16	1436	3799	1,65	0,67	3,88	0,2088	1,02	0,9560	0,44	2,40		
Depresión_	70	107	1376	3708	1,76	1,28	2,42	0,0003	1,12	0,4990	0,80	1,56		
0 a 4 años	52	524												
5 a 9 años	16	271			0,59	0,33	1,06	0,08	0,54	0,0370	0,30	0,96		
10 a 14 años	14	217			0,65	0,35	1,20	0,1647	0,51	0,0350	0,27	0,95		
15 a 49 años	329	1218			2,72	1,99	3,72	<0,0001	1,85	0,0000	1,33	2,56		
50 a 74 años	713	1275			5,64	4,14	7,67	<0,0001	3,11	0,0000	2,23	4,33		
>75 años	322	310			10,47	7,27	15,07	<0,0001	4,46	0,0000	3,08	6,44		
Hombres	728	2100	718	1715	0,83	0,73	0,94	0,0023	1,06	0,3910	0,93	1,22		

Tabla 28-Valores del Estadístico C usados en las diferentes variables de gravedad del estudio

Estadístico C de acuerdo con la puntuación de Elixhauser	Observaciones	curva	--	Binomial	Exacto
		ROC	Error Std.	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%
Todas las edades					
Ventilación mecánica invasiva	5253	0.73	0.01	0.72	0.74
Parada cardíaca	4948	0.77	0.02	0.75	0.78
Muertes	5204	0.82	0.02	0.81	0.83
Ingreso en cuidados intensivos	5198	0.73	0.02	0.72	0.74
Medicamentos vasopresores	5043	0.70	0.03	0.68	0.71
Duración de la estancia(Comparación del percentil 1 2 y 3 contra 4 y 5)	5261	0.74	0.01	0.73	0.76
VMI o Medicamentos vasopresores	5253	0.69	0.01	0.67	0.70
En diferentes grupos de edad					
Ventilación Mecánica invasiva>17 años	4078	0,6652	0,0173	0,65056	0,67976
Ventilación Mecánica invasiva<18 años	1132	0,8033	0,0892	0,77862	0,8258
Parada cardíaca>17 años	4016	0,7298	0,0219	0,71581	0,74352
Parada cardíaca<18 años	735	0,9151	0,0488	0,89316	0,93472
Muertes >17 años	4039	0,7811	0,0233	0,76806	0,7938
Muertes <18 años	1,006	0,8266	0,1609	0,80222	0,84992
Ingreso en cuidados intensivos>17 años	4037	0,7032	0,0278	0,68889	0,71731
Ingreso en cuidados intensivos<18 años	869	0,8224	0,0514	0,79574	0,84762
Medicamentos vasopresores >17 años	3885	0,7218	0,0404	0,70737	0,7358
Medicamentos vasopresores <18 años	1044	0,6583	0,0786	0,62838	0,68682
Duración de la estancia (Comparación del percentil 1 2 y 3 contra 4y 5) >17 años	4,096	0,6929	0,0088	0,67849	0,70698
Duración de la estancia (Comparación del percentil 1 2 y 3 contra 4 y 5) <18 años	1,143	0,6915	0,0291	0,66347	0,71786
Medicamentos vasopresores o Ventilación Mecánica invasiva>17 años	4,078	0,651	0,0164	0,6362	0,66569
Medicamentos vasopresores o Ventilación Mecánica invasiva<18 años	1,132	0,6381	0,0628	0,60904	0,66586

En las tablas 29 a 34 se muestran los resultados, de la misma forma utilizando el *Indice de Charlson*.

En el caso del *paro cardíaco* (tabla 29) se encontraron como factores de riesgo asociados las enfermedades pulmonares crónicas, las enfermedades hepáticas y las enfermedades malignas y también los grupos de edad entre 15 y 49 años, además de los de 50 a 75 años y mayores. Para las *muertes* (tabla 30) también se encontró que la anafilaxia por *Echinococcus* fue mayor que en el resto de las causas de la anafilaxia y las edades superiores a 50 años. Para ambos resultados, el estadístico C fue alto (paro cardíaco 0,73; IC del 95%: 0,71-0,74; muertes 0,73; IC 95% 0,72-0,74) pero menor que en el índice de *Elixhauser*, antes referido (tabla 36)

En cuanto al *ingreso en el Área de Cuidados Intensivos* (tabla 31) se observó en los pacientes con Infarto agudo de Miocardio y enfermedades malignas. El estadístico C fue de 0,67. También se observó que los niños de 5 a 9 años tenían más ingresos en esta área que el grupo de 0-4 años como en el anterior índice. *El uso de fármacos vasopresores* (tabla 32) fue más frecuente en pacientes con enfermedad vascular periférica y un menor uso en pacientes de 50 a 74 años. En cuanto a los pacientes que precisaban *ventilación mecánica* se encontraron como comorbilidades la Insuficiencia Cardíaca Congestiva, las enfermedades cerebrovasculares, las enfermedades pulmonares crónicas, la úlcera péptica y la enfermedad hepática grave. También se encontró más probabilidad de utilización de ventilación mecánica invasiva en la anafilaxia por *Echinococcus* y en los grupos de edad superior a 15 años (tabla 33).

En cuanto a la *duración de la estancia hospitalaria* (tabla 34) se asociaron con una duración más prolongada del ingreso: el SIDA, el Infarto agudo de miocardio, la Insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad vascular periférica, las enfermedades cerebrovasculares, la enfermedad pulmonar crónica y la enfermedad renal. Las edades mayores de 75 años tuvieron las estancias más largas y también la anafilaxia debida al *Echinococcus*.

Tabla 29-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas con Paro Cardíaco . Charlson-Deyo

Covariables	Exposición/ Característica clínica				Ausencia de Exposición/ característica clínica				Análisis Crudo			Análisis Ajustado		
	Paro Cardíaco Si	Paro Cardíaco No	Paro Cardíaco Si	Paro Cardíaco No	Paro Cardíaco Si	Paro Cardíaco No	Odds ratio Cruados	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%	P	Odds Ratio Ajustado	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%	P>z
Anafilaxia por alimentos	19	1509	117	3616	0,39	0,23	0,64	0,0001	0,77	0,31	0,00	736,74		
Anafilaxia por fármacos	71	1980	65	3145	0,42	0,18	0,60	0,0014	0,83	0,43	0,00	992,41		
Anafilaxia por venenos	1	53	135	5072	0,71	0,02	4,19	0,7329	0,78	0,34	0,00	777,40		
Anafilaxia por Anisakis	0	8	136	5117	0,00	0,00	18,18	0,6407		1,00				
Anafilaxia por <i>Equinococcus</i>	0	19	136	5106	0,00	0,00	7,62	0,4769		1,00				
Anafilaxia de causa desconocida	45	1566	91	3559	1,12	0,76	1,63	0,53	0,84	0,45	0,00	1048,37		
IAM	4	136	132	4989	1,11	0,29	2,98	0,87	0,71	0,82	0,29	2,31		
Insuficiencia cardiaca congestiva	2	94	134	5031	0,80	0,09	3,02	0,7545	0,40	0,53	0,13	2,26		
Enfermedad Vasculat Periférica	0	32	136	5093	0,00	0,00	4,51	0,36		1,00				
Enfermedad Cerebrovascular	4	69	132	5056	2,22	0,58	6,08	0,1166	0,34	1,67	0,58	4,77		
Demencia	0	12	136	5113	0	0	12,0967	0,5721		1,00				
Enfermedad Pulmonar Crónica	49	881	87	4244	2,71	1,86	3,93	<0,001	<0,001	2,48	1,71	3,61		
Enfermedad Reumatológica	1	24	135	5101	1,57	0,04	9,80	0,66	0,83	1,25	0,16	9,62		
Úlcera péptica	2	32	134	5093	2,38	0,27	9,48	0,2242	0,63	1,43	0,33	6,20		
Enfermedad Hepática leve	3	15	133	5110	7,68	1,41	27,60	0,00	0,31	2,52	0,43	14,77		
Enfermedad Hepática Moderada-grave	3	7	133	5118	16,49	2,72	73,07	<0,0001	0,04	7,12	1,13	44,92		

Covariables	Exposición/ Característica clínica				Ausencia de Exposición/ característica clínica				Análisis Crudo			Análisis Ajustado				
	Paro Cardíaco Si		Paro Cardíaco No		Paro Cardíaco Si		Paro Cardíaco No		Odds ratio Cruados	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%	p	Odds Ratio Ajustado	P>z	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%
	14	466	122	4679	1	29	135	5096								
Diabetes leve-moderada	14	466	122	4679	1,20	0,63	2,12	0,52	0,83	0,53	0,46	1,48				
Diabetes complicada	1	29	135	5096	1	0,0316387	7,97	0,7956	1,17	0,88	0,15	8,86				
Hemiplejía	1	7	135	5118	5,42	0,12	42,60	0,08	3,55	0,25	0,41	30,85				
Enfermedad Renal	4	124	132	5001	1,22	0,32	3,28	0,6967	1,06	0,91	0,37	3,00				
Enfermedad Maligna (todas)	21	275	115	4850	3,22	1,89	5,25	<0,0001	2,36	0,00	1,31	4,23				
Cáncer metastásico	9	115	127	5010	3,09	1,35	6,25	0,0009	1,35	0,48	0,59	3,12				
SIDA	1	11	135	5114	3,44	0,08	0,24	0,21	4,92	0,14	0,61	40,01				
0 a 4 años	1	575														
5 a 9 años	3	284			3,15	0,63	58,97	0,0759	4,90	0,17	0,51	47,54				
10 a 14 años	0	231			0,40	,	,	0,5266	1,00							
15 a 49 años	30	1517			9,09	1,54	83,97	0,0026	8,27	0,04	1,11	61,94				
50 a 74 años	83	1905			22,56	3,45	18,20	<0,0001	15,28	0,01	2,06	113,44				
>75 años	19	613			14,84	2,35	13,54	0,0001	11,34	0,02	1,46	88,29				
Hombres	78	2750	58	2375	1,16	0,81	1,67	0,394	0,84	0,35	0,59	1,20				

Tabla 30-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas con la Muerte por anafilaxia. Charlson-Deyo

Covariables	Exposición/Característica a clínica				Ausencia de Exposición/característica clínica				Análisis Crudo				Análisis Ajustado			
	Muerte Si	Muerte No	Muerte Si	Muerte No	Muerte Si	Muerte No	Muerte Si	Muerte No	Limite Inferior IC 95%	Odds ratio Crudos	Limite Superior IC 95%	P	P>z	Odds Ratio Ajustado	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%
Anafilaxia por alimentos	13	1515	103	3630	0,30	0,16	0,54	<0,0001	2,44	0,5280	38,76	0,15	0,5280	2,44	0,15	38,76
Anafilaxia por fármacos	55	1996	61	3149	1,42	0,97	2,09	0,0598	3,75	0,3350	55,08	0,26	0,3350	3,75	0,26	55,08
Anafilaxia por venenos	1	53	115	5092	0,84	0,02	4,95	0,859	2,53	0,5400	49,05	0,13	0,5400	2,53	0,13	49,05
Anafilaxia por Anisakis	0	8	116	5137	0,00	0,00	21,42	0,6708	1,00					1,00		
Anafilaxia por <i>Equinococcus</i>	2	17	114	5128	5,29	0,59	22,70	0,0133	11,75	0,0370	118,89	1,16	0,0370	11,75	1,16	118,89
Anafilaxia de causa desconocida	46	1565	70	3580	1,50	1,01	2,22	0,03	5,04	0,2440	76,57	0,33	0,2440	5,04	0,33	76,57
IAM	6	134	110	5011	2,04	0,72	4,70	0,09	1,35	0,5010	3,20	0,57	0,5010	1,35	0,57	3,20
Insuficiencia cardíaca congestiva	6	90	110	5055	3,06	1,07	7,14	0,01	1,69	0,2510	4,12	0,69	0,2510	1,69	0,69	4,12
Enfermedad Vascular Periférica	1	32	115	5114	1,43	0,03	8,77	0,72	0,54	0,5700	4,54	0,06	0,5700	0,54	0,06	4,54
Enfermedad Cerebrovascular	4	69	112	5076	2,63	0,68	7,22	0,055	1,53	0,4380	4,49	0,52	0,4380	1,53	0,52	4,49
Demencia	1	11	115	5134	4,06	0,09	2,83	0,1478	2,10	0,5070	1,89	0,23	0,5070	2,10	0,23	1,89
Enfermedad Pulmonar Crónica	26	904	90	4241	1,36	0,8355095	2,13	0,1763	1,12	0,6310	1,77	0,71	0,6310	1,12	0,71	1,77
Enfermedad Reumatológica	2	23	114	5122	3,91	0,44	16,12	0,05	2,94	0,1560	1,31	0,66	0,1560	2,94	0,66	1,31
Úlceras pépticas	2	32	114	5113	2,80	0,32	11,21	0,1429	2,07	0,3300	8,99	0,48	0,3300	2,07	0,48	8,99
Enfermedad Hepática leve	3	15	113	5130	9,08	1,66	3,27	<0,0001	4,24	0,0730	20,53	0,88	0,0730	4,24	0,88	20,53
Enfermedad Hepática Moderada-grave	2	8	114	5137	1,13	1,15	57,23	0,00	4,21	0,1510	29,83	0,59	0,1510	4,21	0,59	29,83
Diabetes leve-moderada	11	449	105	4696	1,10	0,53	2,06	0,78	0,67	0,2310	1,29	0,35	0,2310	0,67	0,35	1,29
Diabetes complicada	1	29	115	5116	1,53	0,04	9,42	0,6729	1,08	0,9380	8,31	0,14	0,9380	1,08	0,14	8,31

Covariables	Exposición/Característica clínica				Ausencia de Exposición/característica clínica				Análisis Crudo			Análisis Ajustado				
	Muerte Si	Muerte No	Muerte Si	Muerte No	Muerte Si	Muerte No	Muerte Si	Muerte No	Odds ratio Crudos	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%	p	P>z	Odds Ratio Ajustado	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%
Hemiplejía	0	8	116	5137					0,00	0,00	21,42	0,67		1,00		
Enfermedad Renal	6	122	110	5023					2,25	0,79	5,19	0,0528	0,6130	1,26	0,51	3,09
Enfermedad Maligna (todas)	11	285	105	4860					1,79	0,86	3,38	0,0683	0,6960	1,16	0,55	2,47
Cáncer metastásico	5	119	111	5026					1,90	0,59	4,70	0,1608	0,5180	1,42	0,49	4,14
SIDA	1	11	116	5134					4,06	0,09	2,83	0,15	0,1090	5,54	0,68	45,03
0 a 4 años	1	575														
5 a 9 años	2	285							4,04	0,36	44,84	0,22	0,2980	3,59	0,32	39,91
10 a 14 años	2	229							5,02	0,45	55,91	0,14	0,2580	4,03	0,36	45,16
15 a 49 años	21	1526							7,91	1,06	59,15	0,02	0,0900	5,79	0,76	44,19
50 a 74 años	58	1930							17,28	2,37	125,80	0,00	0,0170	11,63	1,55	87,13
>75 años	32	600							30,67	4,08	230,54	0,00	0,0040	20,22	2,63	155,30
Hombres	64	2764	52	2381					1,06	0,72	1,57	0,757	0,2980	0,81	0,55	1,20

Tabla 31-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas con el ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos- Charlson-Deyo

Covariables	Exposición/ Característica clínica				Ausencia de Exposición/ Característica clínica				Análisis Crudo			Análisis Ajustado				
	UVI Si		UVI No		UVI Si		UVI No		Odds ratio Crudos	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%	P	Odds Ratio Ajustado	P>z	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%
	23	1505	84	3649	52	1996	105	1512								
Anafilaxia por alimentos	23	1505	84	3649	0,66	1,07	0,40	0,820	0,33	0,0008	0,7160	0,0008	0,0008	136,86		
Anafilaxia por fármacos	55	1996	52	3158	1,67	2,50	1,12	0,0078	0,39	0,0009	0,7570	0,0009	0,0009	159,75		
Anafilaxia por venenos	2	52	105	1512	1,87	7,27	0,22	0,3822	0,61	0,0015	0,8720	0,0015	0,0015	251,96		
Anafilaxia por Anisakis	0	8	107	5146	0,00	23,27	0,00	0,6834	1,00							
Anafilaxia por <i>Equinococcus</i>	0	19	107	5135	0,00	9,75	0,00	0,5292	1,00							
Anafilaxia de causa desconocida	27	1584	80	3570	0,76	1,20	0,47	0,2218	0,27	0,0007	0,6730	0,0007	0,0007	114,12		
IAM	7	133	100	1021	2,64	5,80	1,02	0,0170	2,27	1,01	0,0490	1,01	1,01	5,15		
Insuficiencia cardíaca congestiva	4	92	103	5063	2,14	5,82	0,56	0,1352	1,55	0,54	0,4180	0,54	0,54	4,49		
Enfermedad Vascular Periférica	0	32	107	5022	0,00	5,76	0,00	0,4136	1,00							
Enfermedad Cerebrovascular	1	72	106	5082	0,67	3,91	0,02	0,6857	0,57	0,08	0,5790	0,08	0,08	4,19		
Demencia	0	12	107	5142	0,00	15,48	0,00	0,6173	1,00							
Enfermedad Pulmonar Crónica	25	905	82	4249	1,43	2,28	0,87	0,1192	1,29	0,81	0,2870	0,81	0,81	2,04		
Enfermedad Reumatológica	2	23	105	5131	4,25	17,56	0,48	0,0341	3,94	0,89	0,0710	0,89	0,89	17,49		

Covariables	Exposición/ Característica clínica				Ausencia de Exposición/ Característica clínica				Análisis Crudo			Análisis Ajustado				
	UVI		UVI		UVI		UVI		Odds ratio Crudos	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%	p	Odds Ratio Ajustado	P>z	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No								
Úlcera péptica	1	33	106	5121	1,46	0,04	8,92	0,7069	1,03	0,9770	0,14	7,78				
Enfermedad Hepática leve	1	17	106	5137	2,85	0,07	18,52	0,2890	1,08	0,9540	0,07	16,21				
Enfermedad Hepática Moderada-grave	1	9	106	5145	5,39	0,12	39,50	0,0740	4,74	0,2630	0,31	72,54				
Diabetes leve-moderada	10	450	97	4704	1,08	0,50	2,09	0,8237	0,82	0,5610	0,41	1,62				
Diabetes complicada	1	29	106	5125	1,67	0,04	10,25	0,6131	1,39	0,7510	0,18	10,59				
Hemiplejía	0	8	107	5146	0,00	0,00	23,27	0,6834	1,00							
Enfermedad Renal	3	125	104	5029	1,16	0,23	3,56	0,8140	0,91	0,8780	0,27	30,31				
Enfermedad Maligna (todas)	13	283	94	4871	2,38	1,21	4,34	0,0310	2,23	0,0220	1,12	4,41				
Cáncer metastásico	4	120	103	5034	1,63	0,43	4,41	0,3413	0,79	0,6820	0,25	2,47				
SIDA	0	12	107	5142	0,00	0,00	15,48	0,6173	1,00							
0 a 4 años	1	575														
5 a 9 años	7	280			14,38	1,73	119,11	0,0011	13,86	0,0140	1,69	113,48				
10 a 14 años	2	229			5,02	0,45	55,91	0,1444	4,85	0,1990	0,44	54,11				
15 a 49 años	32	1515			12,11	1,65	89,54	0,0017	11,29	0,0180	1,51	84,38				
50 a 74 años	49	1939			14,53	1,99	106,00	0,0005	11,63	0,0170	1,55	87,29				
>75 años	16	616			14,94	1,95	114,23	0,0050	11,69	0,0200	1,48	92,44				
Hombres	57	2771	50	2383	0,98	0,66	1,47	0,9194	1,00	0,9980	0,68	1,48				

Tabla 32-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas con el uso de Vasopresores - Charlson -Deyo

Covariables	Exposición/ Característica clínica				Ausencia de Exposición/ característica clínica				Análisis Crudo				Análisis Ajustado			
	Vaso presores Si		Vaso presores No		Vaso presores Si		Vaso presores No		Odds ratio Cruados	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%	p	Odds Ratio Ajustado	P>z	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%
Anafilaxia por alimentos	19	1509	47	3686	0,99	0,55	1,72	0,9632	4800,99	0,9910	0,00	0,00				
Anafilaxia por fármacos	33	2018	33	3177	1,57	0,94	2,64	0,0648	7244,90	0,9900	0,00	0,00				
Anafilaxia por venenos	0	54	66	5141	0,00	0,00	5,56	0,4051	1,00							
Anafilaxia por Anisakis	0	8	66	5187	0,00	0,00	38,21	0,7497	1,00							
Anafilaxia por <i>Equinococcus</i>	0	19	66	5176	0,00	0,00	15,98	0,6260	1,00							
Anafilaxia de causa desconocida	14	1597	52	3598	0,61	0,31	1,11	0,0951	3883,96	0,9910	0,00	0,00				
IAM	2	138	64	5057	1,15	0,13	4,39	0,8512	1,30	0,728	0,30	0,30				5,60
Insuficiencia cardiaca congestiva	3	93	63	5102	2,61	0,52	8,23	0,0965	1,97	0,288	0,56	0,56				6,85
Enfermedad Vascolar Periférica	2	30	64	5165	5,38	0,61	21,97	0,0109	7,29	0,012	1,53	1,53				34,62
Enfermedad Cerebrovascular	1	72	65	5123	1,09	0,03	6,51	0,9289	1,05	0,963	0,14	0,14				7,99
Demencia	0	12	66	5183	0,00	0,00	25,40	0,6959	1,00							
Enfermedad Pulmonar Crónica	8	922	58	4273	0,64	0,26	1,35	0,2338	0,63	0,244	0,29	0,29				1,37
Enfermedad Reumatológica	1	24	65	5171	3,31	0,08	20,96	0,2163	2,18	0,49	0,24	0,24				19,96
Úlcera péptica	0	34	66	5161	0,00	0,00	8,88	0,5097	1,00							
Enfermedad Hepática leve	0	18	66	5177	0,00	0,00	168734,00	0,6319	1,00							
Enfermedad Hepática Moderada-grave	0	10	66	5185	0,00	0,00	3051903,00	0,7213	1,00							

Covariables	Exposición/ Característica clínica				Ausencia de Exposición/ característica clínica				Análisis Crudo			Análisis Ajustado		
	Vaso presores Si	Vaso presores No	Vaso presores Si	Vaso presores No	Vaso presores Si	Vaso presores No	Odds ratio Cruados	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%	p	Odds Ratio Ajustado	P-z	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%
Diabetes leve-moderada	7	453	59	4742			1,24	0,48	2,74	0,5899	1,20	0,675	0,52	2,77
Diabetes complicada	0	30	66	5165			0,00	0,00	10,07	0,5358	1,00			
Hemiplejía	1	7	65	5188			11,40	0,25	90,67	0,0042	9,36	0,056	0,94	93,18
Enfermedad Renal	1	127	65	5068			0,61	0,02	3,61	0,6262	0,53	0,543	0,07	4,05
Enfermedad Maligna	10	286	56	4909			3,07	1,38	6,14	0,0007	2,76	0,018	1,19	6,40
Cáncer metastásico	4	120	62	5075			2,73	0,71	7,52	0,0459	1,18	0,792	0,34	4,06
SIDA	0	12	66	5183			0,00	0,00	25,40	0,6959	1,00			
0 a 4 años	11	565	576											
5 a 9 años	4	283	287				0,73	0,23	2,30	0,5850	0,75	0,628	0,24	2,39
10 a 14 años	4	227	231				0,91	0,29	2,87	0,8656	0,92	0,89	0,28	2,99
15 a 49 años	15	1532	1547				0,50	0,23	1,10	0,0800	0,45	0,07	0,19	1,07
50 a 74 años	19	1969	1988				0,50	0,23	1,05	0,0609	0,37	0,026	0,15	0,89
>75 años	13	619	632				1,08	0,48	2,43	0,8547	0,71	0,504	0,27	1,92
Hombres	33	2795	33	2400			0,86	0,51	1,44	0,5380	1,17	0,532	0,71	1,94

Tabla 33-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas con la Ventilación Mecánica Invasiva-Charlson-Deyo

Covariables	Exposición/ Característica Clínica				Ausencia de Exposición/ característica clínica		Análisis Crudo				Análisis Ajustado					
	VMI Si		VMI No		VMI Si		VMI No		Odds ratio Crudos	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%	P	Odds Ratio Ajustado	P>z	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%
Anafilaxia por alimentos	66	1462	252	3481	0,62	0,46	0,83	0,0008	4,34	0,137	0,63	30,10				
Anafilaxia por fármacos	161	1890	157	3053	1,66	1,31	2,09	<0,0001	4,75	0,110	0,70	32,06				
Anafilaxia por venenos	4	50	314	4893	1,25	0,32	3,43	0,67	4,29	0,127	0,66	27,92				
Anafilaxia por Anisakis	0	0	318	4935				0,47	1,00							
Anafilaxia por <i>Equinococcus</i>	3	16	315	4927	2,93	0,54	10,32	0,07	9,07	0,020	1,41	58,32				
Anafilaxia de causa desconocida	86	1525	232	3418	0,83	0,64	1,08	0,15	3,63	0,191	0,53	25,00				
IAM	12	128	306	4815	1,48	0,73	2,71	0,20	1,02	0,939	0,55	1,93				
Insuficiencia cardíaca congestiva	13	83	305	4860	2,50	1,26	4,57	0,02	2,07	0,025	1,10	3,90				
Enfermedad Vascular Periférica	0	32	318	4911	0,00	0,00	1,86	0,15	1,00							
Enfermedad Cerebrovascular	11	62	307	4881	2,82	1,33	5,47	0,01	2,19	0,025	1,10	4,35				
Demencia	0	12	318	4931	0,00	0,00	4,97	0,38	1,00							
Enfermedad Pulmonar Crónica	112	818	206	4125	2,74	2,13	3,51	<0,0001	2,44	0,000	1,90	3,14				
Enfermedad Reumatológica	3	22	315	4921	2,13	0,41	7,15	0,21	1,61	0,456	0,46	5,58				
Úlcera péptica	7	27	311	4943	4,10	1,49	9,74	0,0004	2,99	0,014	1,25	7,15				
Enfermedad Hepática leve	2	16	316	4947	1,95	0,22	8,35	0,37	0,63	0,642	0,09	4,44				
Enfermedad Hepática Moderada-grave	3	7	315	4936	6,72	1,11	29,57	0,02	8,29	0,017	1,45	47,39				
Diabetes leve-moderada	30	430	288	4513	1,09	0,72	1,62	0,65	0,82	0,330	0,54	1,23				

Covariables	Exposición/ Característica Clínica				Ausencia de Exposición/ Característica clínica				Análisis Crudo				Análisis Ajustado			
	VMI Sí		VMI No		VMI Sí		VMI No		Odds ratio Cruados	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%	p	Odds Ratio Ajustado	P>z	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%
	1	2	3	4	5	6	7	8								
Diabetes complicada	1	29	317	4914	0.53	0.01	3.25	0.53	0.41	0.387	0.05	3.10				
Hemiplejía	2	6	316	4937	5.21	0.51	29.26	0.02	3.67	0.120	0.71	38.86				
Enfermedad Renal	13	115	305	4828	1.79	0.91	3.23	0.0481	1.54	0.175	0.83	2.85				
Enfermedad Maligna	18	278	300	4665	1.01	0.58	1.65	0.98	0.79	0.426	0.44	1.41				
Cáncer metastásico	10	114	308	4829	1.38	0.64	2.66	0.34	1.38	0.411	0.64	2.97				
SIDA	1	11	317	4932	1.41	0.03	9.79	0.79	1.64	0.641	0.21	12.97				
0 a 4 años	3	573														
5 a 9 años	6	281			4	1,01	16,50	0,0326	3,52	0,078	0,87	14,20				
10 a 14 años	3	228			3	0,50	12,57	0,2452	2,16	0,349	0,43	10,84				
15 a 49 años	108	1439			14	4,49	45,78	<0,0001	12,12	0,000	3,79	38,80				
50 a 74 años	152	1836			16	4,98	50,23	<0,0001	11,99	0,000	3,73	38,57				
>75 años	46	586			15	4,55	49,36	<0,0001	10,54	0,000	3,16	35,09				
Hombres	165	2663	153	2280	0.92	0.73	1.17	0.49	1.06	0.612	0.84	1.34				

Tabla 34-Análisis crudo y ajustado de Comorbilidades (Regresión logística) asociadas con la Duración de la estancia (superior al 3° quintil) Charlson-Deyo

Covariables	Exposición/ Característica Clínica				Ausencia de Exposición/característica clínica				Análisis Crudo		Análisis Ajustado			
	Estancia prolongada Sí	Estancia prolongada No	Estancia prolongada Sí	Estancia prolongada No	Estancia prolongada Sí	Estancia prolongada No	Odds ratio Crudos	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%	p	Odds Ratio Ajustado	P>z	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%
Anafilaxia por alimentos	246	1282	1200	2533	0,41	0,35	0,47	1,11	0,9000	0,21	5,80	1,11		
Anafilaxia por fármacos	740	1331	706	2504	2,00	1,77	2,27	1,69	0,5320	0,33	8,72	1,69		
Anafilaxia por venenos	13	41	1433	3774	0,84	0,41	1,60	1,05	0,9510	0,20	5,41	1,05		
Anafilaxia por Anisakis	1	7	1445	3808	0,38	0,01	2,93	0,27	0,2640	0,03	2,70	0,27		
Anafilaxia por <i>Equinococcus</i>	15	4	1431	3811	9,99	3,17	41,38	12,78	0,0060	2,09	78,15	12,78		
Anafilaxia de causa desconocida	436	1175	1010	2640	0,97	0,85	1,11	1,34	0,7300	0,26	6,95	1,34		
IAM	83	57	1363	3758	4,01	2,81	5,76	<0,0001	2,40	0,0000	1,68	3,45		
Insuficiencia cardíaca congestiva	61	35	1385	3780	4,76	3,07	7,46	<0,0001	2,30	0,0000	1,47	3,60		
Enfermedad Vascolar Periférica	20	12	1426	3803	4,44	2,06	10,00	<0,0001	2,20	0,0440	1,02	4,72		
Enfermedad Cerebrovascular	42	31	1404	3784	3,65	2,23	6,03	<0,0001	1,89	0,0120	1,15	3,10		
Demencia	6	6	1440	3809	2,65	0,71	9,91	0,0803	0,74	0,6280	0,22	2,50		
Enfermedad Pulmonar Crónica	345	585	1101	3230	1,73	1,49	2,01	<0,0001	1,45	0,0000	1,24	1,71		
Enfermedad Reumatológica	13	22	1433	3803	2,88	1,21	6,91	0,0059	1,47	0,3630	0,64	3,34		
Úlcera péptica	17	17	1429	3798	2,66	1,27	5,55	0,0032	1,78	0,1110	0,88	3,62		

Covariables	Exposición/ Característica Clínica				Ausencia de Exposición/característica clínica				Análisis Crudo				Análisis Ajustado			
	Estancia prolongada Sí	Estancia prolongada No	Estancia prolongada Sí	Estancia prolongada No	Estancia prolongada Sí	Estancia prolongada No	Odds ratio Crudos	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%	P	Odds Ratio Ajustado	P>z	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%		
Enfermedad Hepática leve	7	11	1439	3804			1,68	0,55	4,76	0,2777	0,76	0,6250	0,25	2,31		
Enfermedad Hepática Moderada-grave	6	4	1446	3815			3,97	0,94	1,91	0,0211	3,15	0,1110	0,77	12,91		
Diabetes leve-moderada	190	270	1256	3545			1,99	1,62	2,43	<0,0001	1,10	0,3870	0,89	1,36		
Diabetes complicada	16	14	1430	3801			3,04	1,39	6,74	0,0015	1,72	0,1630	0,80	36,61		
Hemiplejía	5	3	1441	3812			0,44	0,86	2,84	0,0264	3,58	0,0920	0,81	15,77		
Enfermedad Renal	71	57	1375	3758			3,40	2,35	4,94	<0,0001	1,81	0,0020	1,23	2,64		
Enfermedad Maligna	106	190	1340	3625			1,51	1,17	1,94	0,0010	1,21	0,2100	0,90	1,62		
Cáncer metastásico	36	88	1410	3727			1,08	0,71	1,62	0,6962	0,64	0,0550	0,41	1,01		
SIDA	7	5	1439	3810			3,71	1,01	14,83	0,0166	5,63	0,0050	1,68	18,84		
0 a 4 años	52	524														
5 a 9 años	16	271					0,59	0,33	1,06	0,08	0,54	0,0360	0,30	0,96		
10 a 14 años	14	217					0,65	0,35	1,20	0,1647	0,56	0,0610	0,30	1,03		
15 a 49 años	329	1218					2,72	1,99	3,72	<0,0001	2,05	0,0000	1,49	2,84		
50 a 74 años	713	1275					5,64	4,14	7,67	<0,0001	3,70	0,0000	2,68	5,10		
>75 años	322	310					10,47	7,27	15,07	<0,0001	6,03	0,0000	4,24	8,59		
Hombres	728	2100	718	1715			0,83	0,73	0,94	0,0023	1,11	0,1220	0,97	1,27		

En la tabla 35 se muestran los valores del Estadístico C para las diferentes variables de gravedad del estudio con la puntuación de Charlson y en la tabla 36 la comparativa entre los índices de Elixhauser y Charlson, con mejores valores del estadístico para la todas las variables de gravedad usadas en este estudio con la puntuación de Elixhauser, razón por la que elegimos este sistema de puntuación para discutir los resultados y no ser reiterativos y prolijos discutiendo los 2 índices.

Tabla 35-Valores del Estadístico C usados en las diferentes variables de gravedad del estudio. Charlson-Deyo

	ROC			Binomial	Exacta
	Observaciones	Area	Error Standard	Limite Inferior IC 95%	Limite Superior IC 95%
Ventilación Mecánica Invasiva (VMI)	5212	0,693	0,015	0,68029	0,70552
Paro cardíaco	4963	0,7285	0,021	0,71578	0,74073
Muerte	5184	0,7345	0,023	0,72232	0,74655
Ingreso en UVI	5234	0,6713	0,023	0,65827	0,68391
Vasopresores	5071	0,6882	0,032	0,67527	0,70096
Estancia 4-5 percentiles	5261	0,7264	0,008	0,71421	0,73849
VMI o vasopresores	5241	0,6549	0,015	0,64179	0,66771

4.2- Estudio de Sensibilidad

Las puntuaciones de Elixhauser y Charlson se diseñaron en primer lugar para pacientes dados de alta de más de 18 años. Nuestro estudio no tenía los objetivos para los que generalmente se utilizaban estas puntuaciones, sino que utilizaba la lista exhaustiva de enfermedades enumeradas por estos índices y agrega las diferentes causas de la anafilaxia, junto con las diferentes edades y el sexo, con el objetivo de hacer un análisis sistemático y lo más exhaustivo posible de todas las comorbilidades que pueden influir en la gravedad de la anafilaxia. Por ello, evaluamos la discriminación de estas puntuaciones en pacientes mayores y menores de 18 años en los diferentes resultados del estudio, para saber el comportamiento de estos índices o sistemas de puntuación en la evaluación de la gravedad de la anafilaxia en ambos grupos de edad. En ambas puntuaciones, tanto de Charlson como de Elixhauser, notamos que la precisión casi siempre era mejor en pacientes menores de 18 años que los pacientes mayores y el grupo total, excepto para la duración de la estancia, donde la precisión del modelo era mejor en el grupo total (tabla 37).

Tabla 37-Estudio de Sensibilidad en menores de 18 años, mayores de 18 años y todas las edades. Elixhauser y Charlson

	Elixhauser				Estudio sensibilidad Elixhauser				Charlson				Estudio sensibilidad Charlson														
	ROC	Area	Std. Err	[95% Conf.	Binomial	Exact	Obs	Area	ROC	Area	Std. Err	[95% Conf.	Binomial	Exact	Obs	Area	ROC	Area	Std. Err	[95% Conf.	Binomial	Exact					
VMI > 17 años	4078	0,665	0,0173	0,65056	0,67976	0,67976	4037	0,6326	0,018	0,61756	0,64754	4037	0,6326	0,018	0,61756	0,64754	4037	0,6326	0,018	0,61756	0,64754	4037	0,6326	0,018	0,61756	0,64754	
VMI < 18 años	1132	0,803	0,0892	0,77862	0,8258	0,8258	1138	0,6965	0,095	0,66921	0,72344	1138	0,6965	0,095	0,66921	0,72344	1138	0,6965	0,095	0,66921	0,72344	1138	0,6965	0,095	0,66921	0,72344	
VMI todas las edades	5253	0,729	0,0141	0,71706	0,74128	0,74128	5212	0,693	0,015	0,68029	0,70552	5212	0,693	0,015	0,68029	0,70552	5212	0,693	0,015	0,68029	0,70552	5212	0,693	0,015	0,68029	0,70552	
VMI																											
VMI																											
Paro cardíaco > 17 años	4016	0,730	0,0219	0,71581	0,74352	0,74352	4030	0,69	0,024	0,67554	0,70433	4030	0,69	0,024	0,67554	0,70433	4030	0,69	0,024	0,67554	0,70433	4030	0,69	0,024	0,67554	0,70433	
Paro cardíaco < 18 años	735	0,915	0,0488	0,89316	0,93472	0,93472	743	0,8797	0,050	0,85467	0,90269	743	0,8797	0,050	0,85467	0,90269	743	0,8797	0,050	0,85467	0,90269	743	0,8797	0,050	0,85467	0,90269	
Paro cardíaco todas las edades	4948	0,765	0,0192	0,7533	0,77711	0,77711	5212	0,693	0,015	0,68029	0,70552	5212	0,693	0,015	0,68029	0,70552	5212	0,693	0,015	0,68029	0,70552	5212	0,693	0,015	0,68029	0,70552	
Paro cardíaco																											
Paro cardíaco																											
Muerte > 17 años	4039	0,781	0,0233	0,76806	0,7938	0,7938	4080	0,6822	0,027	0,66757	0,69638	4080	0,6822	0,027	0,66757	0,69638	4080	0,6822	0,027	0,66757	0,69638	4080	0,6822	0,027	0,66757	0,69638	
Muerte < 18 años	1006	0,827	0,1609	0,80222	0,84992	0,84992	1008	0,7271	0,155	0,69855	0,75448	1008	0,7271	0,155	0,69855	0,75448	1008	0,7271	0,155	0,69855	0,75448	1008	0,7271	0,155	0,69855	0,75448	
Muerte todas las edades	5204	0,817	0,02	0,80629	0,82748	0,82748	5212	0,693	0,015	0,68029	0,70552	5212	0,693	0,015	0,68029	0,70552	5212	0,693	0,015	0,68029	0,70552	5212	0,693	0,015	0,68029	0,70552	
Muerte																											
Muerte																											
UVI > 17 años	4037	0,703	0,0278	0,68889	0,71731	0,71731	4012	0,6191	0,029	0,60391	0,6342	4012	0,6191	0,029	0,60391	0,6342	4012	0,6191	0,029	0,60391	0,6342	4012	0,6191	0,029	0,60391	0,6342	
UVI < 18 años	869	0,822	0,0514	0,79574	0,84762	0,84762	896	0,8185	0,050	0,79123	0,84282	896	0,8185	0,050	0,79123	0,84282	896	0,8185	0,050	0,79123	0,84282	896	0,8185	0,050	0,79123	0,84282	
UVI todas las edades	5198	0,733	0,0234	0,72033	0,74458	0,74458	5234	0,6713	0,023	0,65827	0,68391	5234	0,6713	0,023	0,65827	0,68391	5234	0,6713	0,023	0,65827	0,68391	5234	0,6713	0,023	0,65827	0,68391	
UVI																											

Tabla 37 (Continuación)

	Elixhauser					Estudio sensibilidad Elixhauser					Charlson					Estudio sensibilidad Charlson							
	ROC		Binomial		Exact	Obs	--		Std. Err	[95%	Conf.	Obs	ROC		Binomial		Exact	Obs	--		Std. Err	[95%	Conf.
	Area	Area	Area	Area			Area	Area					Area	Area									
UVI	No solapamiento de C en IC																						
Vasopresores >17 años	3885	0,722	0,0404	0,70737	0,7358	3,913	0,7224	0,036	0,70814	0,73645	No solapamiento de C en IC												
Vasopresores <18 años	1044	0,658	0,0786	0,62838	0,68682	1,068	0,6342	0,077	0,6042	0,66285	Solapamiento de total >18 años												
Vasopresores todas las edades	5043	0,698	0,0341	0,68451	0,71006	5234	0,6713	0,023	0,65827	0,68391	Solapamiento de total <18 años												
Vasopresores	Mejor comportamiento >18 años																						
Vasopresores	SI solapamiento de C en IC																						
Estancia 4-5 percent >17 años	4096	0,693	0,0088	0,67849	0,70698	4,096	0,6704	0,009	0,65577	0,6848	No solapamiento de C en IC												
Estancia 4-5 percent <18 años	1143	0,692	0,0291	0,66347	0,71786	1,156	0,6527	0,027	0,624	0,67972	Solapamiento de total >18 años												
Estancia 4-5 percent todas las edades	5261	0,744	0,0074	0,73233	0,75609	5261	0,7264	0,008	0,71421	0,73849	Solapamiento de total <18 años												
Estancia 4-5 percent	Mejor comportamiento total																						
Estancia 4-5 percent	No solapamiento de C en IC																						
Vasopresores o VMI >17 años	4078	0,651	0,0164	0,6362	0,66569	4,066	0,6227	0,017	0,60762	0,63765	Si solapamiento de C en IC												
Vasopresores o VMI <18 años	1132	0,638	0,0628	0,60904	0,66586	1,138	0,5668	0,061	0,53741	0,59581	Solapamiento de total >18 años												
Vasopresores o VMI todas las edades	5253	0,687	0,0146	0,67392	0,69919	5241	0,6549	0,015	0,64179	0,66771	Solapamiento de total <18 años												
Vasopresores o VMI	Mejor comportamiento total																						
Vasopresores o VMI	No solapamiento de C en IC																						
Vasopresores o VMI	Mejor comportamiento >18 años																						
Vasopresores o VMI	No solapamiento de C en IC																						

4.3-Estudio de las comorbilidades diferentes de las enfermedades respiratorias y cardiovasculares

Uno de los objetivos de nuestro estudio fue determinar si otras comorbilidades diferentes a las enfermedades cardíacas y pulmonares aumentan la gravedad de los ingresos debido a la anafilaxia. En los diferentes modelos logísticos, tras ajustar por enfermedades cardíacas y respiratorias, subtipos de anafilaxia, edad y sexo la puntuación de Elixhauser modificada por van Walraven aumentó el riesgo de gravedad de las anafilaxias ingresadas evaluada por los diferentes resultados utilizados en este estudio: Ventilación Mecánica Invasiva (VMI) OR 1.02 (IC 95% 0.99-1.05), paro cardíaco OR 1.07 (IC 95% 1.03-1.15), muerte OR 1.1 (IC 95% 1.06-1.14), ingreso en el área de cuidados intensivos OR 1.06 (IC 95% 1.02-1.1) , uso de fármacos vasopresores OR 1.06 (IC 95% 1.00-1.03) y duración de la estancia en quintiles OR 1.02 (IC 95% 1.00-1.05) (tabla 38) Todos los OR son por cada punto del índice de Elixhauser.

Tabla 38-Odds Ratio por Unidad de puntuación de Elixhauser (modificado por van Walraven) de asma y EPOC ajustado por enfermedades respiratorias y cardíacas, edad y sexo

	Odds Ratio por Unidad de puntuación de Elixhauser (modificado por van Walraven)	P>z	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%
Ventilación mecánica invasiva	1,02	0,1120	0,99	1,05
Parada cardíaca	1,07	<0,001	1,03	1,11
Muertes	1,10	<0,001	1,06	1,14
Ingreso en cuidados Intensivos	1,06	0,0040	1,02	1,10
Medicamentos vasopresores	1,06	0,0440	1,00	1,12
Duración de la estancia(5 percentiles)	1,02	0,0140	1,00	1,03
VMI o Vasopresores	1,03	0,0410	1,00	1,05

	Odds Ratio de presencia de ASMA	P>z	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%
Ventilación mecánica invasiva	2,23	<0,001	1,55	3,22
Parada cardíaca	1,59	0,113	0,90	2,81
Muertes	0,79	0,575	0,36	1,78
Ingreso en cuidados Intensivos	1,46	0,268	0,75	2,87
Medicamentos vasopresores	1,59	0,351	0,60	4,18
Duración de la estancia(5 percentiles)	1,21	0,067	0,99	1,48
VMI o Vasopresores	2,22	<0,001	1,57	3,14

	Odds Ratio de presencia de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)	P>z	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%
Ventilación mecánica invasiva	1,58	<0,001	1,13	2,19
Parada cardíaca	2,00	0,003	1,26	3,19
Muertes	1,43	0,208	0,82	2,48
Ingreso en cuidados Intensivos	1,13	0,268	0,75	2,87
Medicamentos vasopresores	0,44	0,118	0,15	1,23
Duración de la estancia(5 percentiles)	1,33	0,002	1,11	1,59
VMI o Vasopresores	1,35	0,060	0,99	1,86

En cuanto a la puntuación de Charlson modificada por Deyo tras realizar los mismos ajustes fueron Ventilación Mecánica Invasiva (VMI) OR 1.13 (IC 95% 0.97-1.13) paro cardíaco OR 1.18 (IC 95% 1.09-1.28), muerte OR 1.1 (IC 95% 1.00-1.22), ingreso en el área de cuidados intensivos OR 1.08 (IC 95% 0.96-1.21) , uso de fármacos vasopresores OR 1.17 (IC 95% 1.02-1.33) y duración de la estancia en quintiles OR 1.06 (IC 95% 1.02-1.10) (tabla 39) . También aquí todos los OR son por cada punto del índice de Charlson.

Tabla 39-Odds ratio por Unidad de Puntuación de Charlson-Deyo, ajustado por subtipos de anafilaxia, edad, sexo, enfermedades cardíacas y pulmonares

	Odds Ratio por Unidad de puntuación de Charlson Modificado por Deyo	P>z	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%
Ventilación mecánica invasiva	1,13	0,257	0,97	1,13
Parada cardíaca	1,18	<0,001	1,09	1,28
Muertes	1,11	0,043	1,00	1,2
Ingreso en cuidados Intensivos	1,08	0,191	0,96	1,21
Medicamentos vasopresores	1,17	0,020	1,02	1,33
Duración de la estancia(5 percentiles	1,06	0,003	1,02	1,10
VMI o Vasopresores	1,11	0,001	1,04	1,17

	Odds Ratio de presencia de ASMA	P>z	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%
Ventilación mecánica invasiva	2,08	<0,001	1,45	2,98
Parada cardíaca	1,46	0,190	0,83	2,56
Muertes	0,75	0,462	0,34	1,63
Ingreso en cuidados Intensivos	1,43	0,295	0,73	2,77
Medicamentos vasopresores	1,62	0,328	0,62	4,24
Duración de la estancia (5 percentiles	1,15	0,165	0,94	1,42
VMI o Vasopresores	2,06	<0,001	1,47	2,90

	Odds Ratio de presencia de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)	P>z	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%
Ventilación mecánica invasiva	1,58	0,007	1,13	2,19
Parada cardíaca	2,11	0,001	1,34	3,34
Muertes	1,44	0,175	0,85	2,44
Ingreso en cuidados Intensivos	1,10	0,755	0,61	1,99
Medicamentos vasopresores	0,39	0,078	0,14	1,11
Duración de la estancia (5 percentiles	1,36	0,001	1,15	1,63
VMI o Vasopresores	1,37	0,049	1,00	1,87

4.4-Enfermedades más frecuentes en los grupos de códigos más implicados como factores de riesgo de gravedad de la anafilaxia

En la tabla 40 se resumen los principales resultados del estudio con los factores de riesgo más frecuentes implicados en las diferentes variables de gravedad de la anafilaxia.

En el grupo de enfermedades donde se observaron **(3 o más) regresiones logísticas con significación estadística** en los diferentes modelos (arritmias, trastornos de fluidos y electrolíticos, coagulopatías, trastornos de la circulación pulmonar, enfermedades pulmonares crónicas), finalmente, se evaluó la frecuencia de las diferentes enfermedades que pertenecen a cada grupo. Los resultados se muestran en la tabla 41.

Tabla 40-Resumen de los resultados del estudio: los factores de riesgo más frecuentes implicados en las diferentes variables de gravedad de la anafilaxia

Elixhauser	Ventilación Mecánica Invasiva	Parada Cardíaca	Muertes	Ingreso en cuidados Intensivos	Uso de fármacos vasopresores	Duración de la estancia hospitalaria	Número de modelos logísticos positivos
	Odds Ratio	Odds Ratio	Odds Ratio	Odds Ratio	Odds Ratio	Odds Ratio	
50 a 74 años	11,42*	14,89*	12,52*	8,14*	0,27	2,33*	5 RL
Arritmias	1,60*	2,35*	2,20*	1,80*	1,43	1,81*	5 RL
Coagulopatía	5,27*	1,77	7,21*	4,24*	2,25	2,09*	4 RL
>75 años	8,87*	9,71*	17,45*	6,43	0,47	3,06*	4 RL
Anafilaxia por <i>Echinococcus</i>	6,70*	1,00	12,72*	1,00	1,00	11,56*	3 RL
Alteración de fluidos y electrólitos	2,25	2,07	5,75*	4,39*	1,21	1,70*	3 RL
Enfermedades Circulatorias pulmonares	1,16	1,24	3,29*	4,85*	1,00	1,73*	3 RL
Enfermedades Pulmonares crónicas	2,57*	2,45*	1,13	1,31	0,69	1,47*	3 RL
Artritis reumatoide y enf del colágeno	1,74	1,74	2,77	3,74*	9,82*	1,18	2 RL
Otras enfermedades neurológicas	1,56	2,19	6,01*	1,85	0,65	2,20*	2 RL
Pérdida de peso	7,17*	1,00	6,35	1,00	1,00	5,47*	2 RL

Elixhauser	Ventilación Mecánica Invasiva	Parada Cardíaca	Muertes	Ingreso en cuidados Intensivos	Uso de fármacos vasopresores	Duración de la estancia hospitalaria	Número de modelos logísticos positivos
	Odds Ratio	Odds Ratio	Odds Ratio	Odds Ratio	Odds Ratio	Odds Ratio	
15 a 49 años	10,89*	7,45	5,42	9,91*	0,40	1,50	2 RL
Tumor sólido	0,99	2,85*	1,11	1,95	2,19	0,98	1 RL
Anemia carencial	0,65	1,03	0,33	0,22	1,11	2,69*	1 RL
Anemia hemorrágica	1,85	1,00	1,00	1,00	1,00	3,97*	1 RL
Diabetes no complicada	0,89	0,87	0,82	0,78	1,15	1,19*	1 RL
Diabetes complicada	0,72	0,25	0,70	0,70	0,98	1,56*	1 RL
Enfermedad valvular cardíaca	0,91	0,47	1,02	0,47	2,82	1,49*	1 RL
Fallo renal	1,35	0,96	1,12	0,37	0,30	1,47*	1 RL
HTA	0,84	0,74	0,67	2,14*	1,55	1,13	1 RL
Linfoma	0,40	2,59	1,81	2,62	1,92	3,94*	1 RL
Obesidad	1,24	1,26	0,15	0,52	0,98	1,76*	1 RL
VIIH	0,88	4,62	3,46	1,00	1,00	10,78*	1 RL
5 a 9 años	3,34	4,86	3,39	13,31*	0,73	0,66	1 RL
ICC	1,67	0,39	1,00	0,86	1,33	1,95*	1 RL

*Modelos logísticos (RL) positivos

Arritmias	Insuficiencia cardíaca crónica		Enfermedades crónicas pulmonares		Trast. de la circulación pulmonar		Coagulopatias		Trast. Fluidos/ Electroólitos	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Otros bloqueos bifasciculares	3	0,64%							36	23,68%
Bloqueo trifascicular	0	0,00%							5	3,29%
Otro bloqueo cardíaco	1	0,21%								
Cualquier bloqueo cardíaco	87	18,55%								
Fibrilación ventricular	12	2,56%								
Extrasístole no especificada	2	0,43%								
Flutter auricular	16	3,41%								
Fibrilación auricular	252	53,73%								
Extrasístoles supraventriculare	4	0,85%								
Disfunción del nodo sinauricular	8	1,71%								
Ritmo nodal ectópico o marcapasos errante	68	14,50%								
Arritmia cardíaca no especificada	10	2,13%								
Arritmia no especificada	8	1,71%								
Marcapasos cardíaco	40	8,53%								
Desfibrilador cardioversor implantable automático	2	0,43%								

En el caso de las arritmias, el 9.6% de los casos presentaban insuficiencia cardíaca crónica, el 18.5% cualquier bloqueo cardíaco, el 53.7% fibrilación auricular, el 14.5% ritmo nodal y el 40% portaba un marcapasos cardíaco. En el caso de la insuficiencia cardíaca crónica, el 20,9% de los casos presentaban cardiopatías isquémicas, el 42,8% arritmias, el 14,3% fibrilación auricular y otro 14,3% cualquier bloqueo cardíaco.

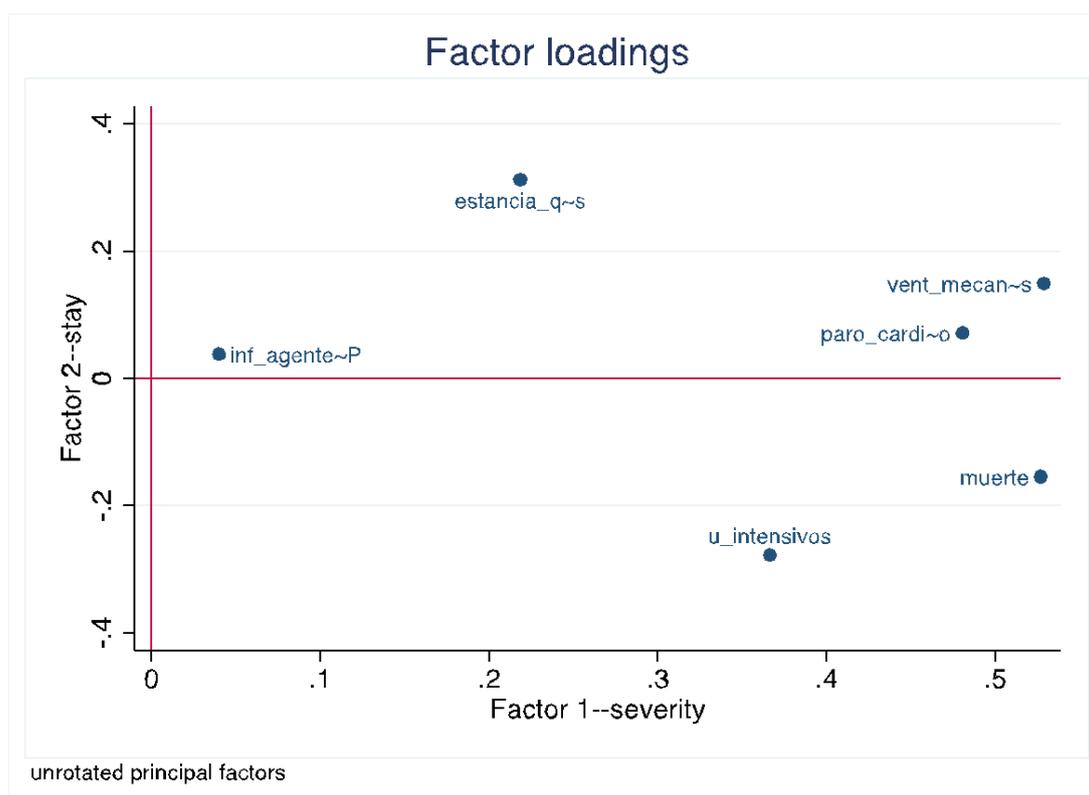
En el caso de las coagulopatías, el 17,3% de los casos presentó síndrome de coagulación intravascular diseminada, el 25% otros trastornos de la coagulación no especificados, el 9,6% de púrpura alérgica y el 7,7% de trombopenia primaria no especificada. En el caso de los trastornos de fluidos y electrolitos, el 57,9% tenía un diagnóstico de acidosis y el 23,7% hipokalemia.

Cuando analizamos las enfermedades que pertenecían a las enfermedades pulmonares crónicas, el asma apareció en el 42.6% de los casos y la EPOC el 22.7%. En los trastornos de circulación pulmonar, el 21,4% de los pacientes tenían otra enfermedad cardiopulmonar crónica no especificada y el 78,6% tenían enfermedad cardiopulmonar crónica con hipertensión pulmonar. Por otro lado, el asma y la EPOC, ajustadas por el resto de las enfermedades de la puntuación de Elixhauser, por edad y sexo, las dos se asociaban con ventilación mecánica invasiva (asma OR 2.23 I.C 95% 1.55-3.22; EPOC OR 1.58 I.C 95% 1.13-2.19), mientras que la EPOC estaba asociada con paro cardíaco (OR 2.00; IC 95% 1.26-3.19) y una estancia más prolongada (OR. 1.33, IC 95% 1.11-1.59).

4.5-Correlación entre los resultados

Analizamos la correlación entre todas las variables dependientes o de desenlace del estudio. El análisis factorial reveló 3 componentes que representaron el 20% de la varianza. Casi todas las variables estuvieron involucradas en el primer componente, excepto el uso de fármacos vasopresores. El primer componente puede interpretarse como el relacionado con la *gravedad* de la anafilaxia. El segundo componente fue la duración de la estancia y el tercer componente el uso de los fármacos vasopresores en pacientes con enfermedades menos graves (Gráfico 2)

Gráfico 2-Análisis factorial de las 6 variables del estudio



Y finalmente, en la tabla 42 se muestra la clasificación de las covariables de acuerdo con la cantidad de modelos logísticos donde estas covariables fueron estadísticamente significativas.

Tabla 42-Covariables con riesgo significativo de tener un mayor riesgo de ingreso con anafilaxia grave.

Variable	Gravedad	Duración de estancia	Uso de vasopresores	Unicidad
Ventilación mecánica invasiva	0,5286	0,1494	0,0017	0,6983
Fármacos vasopresores	0,0397	0,0383	0,0636	0,9929
Ingreso en cuidados intensivos	0,3663	-0,2779	0,0084	0,7885
Paro cardíaco	0,4805	0,0718	-0,0155	0,7637
Muertes	0,5268	-0,1545	0,0007	0,6986
Duración de estancia (5 quintiles)	0,2184	31,23%	0,0028	0,8548

5-DISCUSIÓN

5.1- Hallazgos principales del estudio

Utilizando el Registro español de pacientes ingresados en el Sistema Hospitalario español entre 1997-2011 y diferentes indicadores de anafilaxia grave (paro cardíaco, muerte, uso de fármacos vasopresores, ventilación mecánica invasiva, ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos o Cuidados Críticos y duración de la estancia hospitalaria) encontramos, en nuestro estudio, que en varios modelos de regresión logística utilizando estos eventos como variables independientes, un mayor riesgo de experimentar una anafilaxia grave se asoció (3 o más modelos) a ser mayor de 50 años o sufrir una arritmia cardíaca o una coagulopatía o tener un trastorno electrolítico, o un trastorno de la circulación pulmonar o una enfermedad pulmonar crónica o que la anafilaxia fuese causada por el *Echinococcus*. Sin embargo, la importancia de estas asociaciones no fue uniforme y no todos los indicadores de gravedad se asociaron a todas las comorbilidades.

A lo largo de la discusión que comenzamos comentaremos los indicadores de gravedad los que creemos que se asocian de forma inequívoca con los episodios más graves, y después analizaremos cómo estas enfermedades o trastornos o causas de la anafilaxia pueden aumentar la gravedad de los episodios.

Así mismo, comentaremos sólo los factores de riesgo encontrados utilizando el índice de Elixhauser ya que encontramos mejores resultados del estadístico C que con el índice de Charlson.

Primero resumimos brevemente las asociaciones entre cada evento o variable indicadora de gravedad de anafilaxia y sus comorbilidades en el análisis ajustado o multivariante, usando el índice de Elixhauser.

-El uso de fármacos vasopresores se asoció, sobre todo, con las enfermedades reumatológicas o enfermedades del colágeno en el análisis ajustado y fue menos usado en los pacientes de entre 15 y 74 años.

- El ingreso en la UCI se asoció con numerosas enfermedades: arritmias, HTA, alteraciones de la circulación pulmonar, alteraciones de la coagulación y del equilibrio electrolítico, artritis reumatoide y edad mayor de 15 años y también entre el grupo de 5-9 años

-El uso de Ventilación Mecánica invasiva también se asoció con anafilaxia por *Echinococcus* y numerosas enfermedades: arritmias, enfermedades respiratorias crónicas, alteraciones de la coagulación, pérdida de peso o alteraciones en fluidos y electrolitos, en menor medida con alcoholismo y abuso de drogas. Las edades fueron superiores a los 15 años.

-La Estancia hospitalaria Prolongada se asoció con la anafilaxia por *Echinococcus* y numerosas enfermedades como la infección por VIH, pérdida de peso, anemia hemorrágica, linfoma, anemia carencial, enfermedades neurológicas, parálisis, coagulopatías, Insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, obesidad, enfermedades de la circulación pulmonar, alteraciones de fluidos y electrolitos, diabetes complicada,

enfermedad valvular cardíaca y enfermedad pulmonar crónica y los grupos de edad mayores de 15 años, sobre todo los de más de 75 años.

-La *Parada Cardíaca* se asoció con presencia de tumor sólido, enfermedad pulmonar crónica y arritmias, así como edad mayor de 50 años.

-En cuanto a la *Muerte* se encontró asociación con la anafilaxia por *Echinococcus*, coagulopatías, otras enfermedades neurológicas, alteraciones de fluidos y electrolitos, enfermedades de la circulación pulmonar y arritmias; así como las edades superiores a 50 años, especialmente en el grupo de más de 75 años.

De todas estas comorbilidades sólo discutiremos aquellas variables independientes que se asociaron en la mayoría de los modelos de regresión logística con los desenlaces de gravedad, es decir, al menos, 3 comorbilidades significativas entre las 5 regresiones realizadas.

Antes de pasar a las principales comorbilidades que influyeron en la gravedad de la anafilaxia, discutiremos varios aspectos metodológicos

5.2-Utilización de los diagnósticos secundarios como comorbilidades

Elegimos los grupos de enfermedades enumerados en la puntuación de *Elixhauser*^[87] con el objetivo de obtener una lista completa y lo más exhaustiva posible de las enfermedades que facilitasen el objetivo de nuestro estudio de evaluar si otras

comorbilidades diferentes a las enfermedades cardíacas y respiratorias aumentan la gravedad de episodios de anafilaxia. En su artículo original, *Elixhauser* y col. trataron de obtener sólo comorbilidades no relacionadas con la principal causa de ingreso y por tanto establecieron una serie de condiciones basadas en la restricción a diagnósticos secundarios, en que la comorbilidad no podía estar relacionada con el diagnóstico principal y excluyeron aquellas condiciones que no se distinguiesen de las complicaciones que podrían haberse originado durante la hospitalización como resultado de diagnóstico o intervenciones terapéuticas (neumonía, derrame pleural, infección del tracto urinario, paro cardíaco, shock cardiogénico e insuficiencia respiratoria). En este estudio^[87], la comorbilidad se definió "*como una condición clínica que existe antes del ingreso del paciente al hospital, no está relacionada con la razón principal de la hospitalización y es probable que sea un factor importante que influya en la mortalidad y el uso de recursos en el hospital*". Los autores declararon que "aunque la primera parte de esta definición no se puede cumplir estrictamente usando la mayoría de los datos que resumen el alta, las otras dos partes pueden abordarse hasta cierto punto".

5.3-Utilización de índices de comorbilidad en menores de 18 años

Por otro lado, la puntuación de *Elixhauser* fue validada para estimar el riesgo de muertes, ingresos de larga duración y gastos hospitalarios en pacientes ingresados mayores de 18 años. Sin embargo, en nuestro estudio hasta casi el 21% de los ingresos por anafilaxia tenían menos de 14 años de edad. Aunque la puntuación de *Elixhauser* también se ha utilizado en población pediátrica^[100,101], realizamos un análisis de

sensibilidad para determinar el comportamiento de los modelos logísticos en los diferentes resultados analizados en pacientes mayores y menores de 18 años (tabla 41). Observamos que la discriminación, usando el estadístico C, fue mejor en pacientes menores de 18 años que los pacientes mayores y el grupo total, excepto para la duración de la estancia, donde la discriminación del modelo fue mejor en el grupo total.

Por otra parte, en el análisis principal del estudio (variables independientes de los diferentes modelos logísticos) elegimos los diferentes grupos de enfermedades de la puntuación de Elixhauser, pero no la puntuación. Además, utilizamos las edades de los pacientes y su sexo, variables o elementos no incluidos en la puntuación original de Elixhauser, pero muy importantes (al menos las edades) como factores de riesgo para las muertes por anafilaxia y la gravedad de los episodios de anafilaxia. Creemos que todas estas razones respaldan el uso correcto de esta puntuación en nuestro estudio en la población pediátrica.

5.4-Comparación entre los índices de comorbilidad utilizados

La Puntuación de Charlson ^[81] también se ha usado en la literatura médica con objetivos similares al del Elixhauser. En comparaciones directas, algunos estudios han encontrado que el sistema de comorbilidad de Elixhauser es estadísticamente ligeramente superior al sistema de Charlson ajustando por la comorbilidad ^[102-104]. Como hemos visto previamente, en nuestro estudio hemos conseguido mejores resultados estadísticos (estadísticos C más altos como medida de discriminación) con la puntuación de Elixhauser, lo que justifica que utilicemos los datos de la puntuación de Elixhauser de nuestro estudio para hacer la discusión, en vez de la puntuación de Charlson (tabla 35).

5.5-Ausencia de indicador de diagnósticos previos al ingreso en el estudio

Una dificultad de nuestro estudio fue la ausencia de información en la base de datos utilizada sobre si las comorbilidades analizadas fueron *anteriores* al ingreso debido a anafilaxia. En los últimos años, en la base de datos de pacientes admitidos de muchos países se incluye esta información con el campo POA (“present on admission”), el cual registra la circunstancia de si cada uno de los “Diagnóstico motivo del ingreso” o como “Otros diagnósticos“ estaban presentes o no en el momento del ingreso,

En nuestro país, se ha ido introduciendo paulatinamente en las distintas comunidades autónomas en los últimos años (a partir del 2009 en Andalucía, 2011 en País Vasco...^[105-106]) y en el Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada, se recoge la estructura y contenido del CMBD al que se han ido añadiendo nuevos campos en los registros, se señalan dos marcadores POA 1 para el diagnóstico principal y POA 2 para los diagnósticos secundarios. En otros estudios, la identificación de cada paciente se muestra en la base de datos, lo que permite saber si existe una comorbilidad en un ingreso previo. En nuestro trabajo, ambas informaciones no estaban presentes, en el período analizado.

Sin embargo, en un estudio español sobre la prevalencia de muertes por infarto de miocardio, la prevalencia de muertes y la especificidad y el valor predictivo positivo de los modelos con puntuaciones de *Charlson* y *Elixhauser* fueron similares en los pacientes con o sin información sobre si la comorbilidad era previa al ingreso actual^[107] .

Además, la puntuación de *Elixhauser*^[87] se diseñó para capturar sólo las

comorbilidades crónicas, evitando o suprimiendo las comorbilidades con mayor probabilidad de ser una complicación aguda durante un ingreso (por ejemplo, derrame pleural o neumonía...) y así descartar el diagnóstico secundario que se asocia a los diagnósticos principales .

Pasamos ahora a discutir las principales comorbilidades que en nuestro estudio influyeron en la gravedad de la anafilaxia

5.6-Edad como factor de riesgo en anafilaxias graves

Tener más edad se asoció, en nuestro trabajo, con la necesidad de ventilación mecánica invasiva, especialmente del grupo de 50 a 74 años (OR 11.42). La edad se comportó como un factor protector, como anteriormente indicamos para el uso de los fármacos vasopresores entre los pacientes de más de 15 años. El ingreso en la unidad de Cuidados intensivos fue mayor en el grupo de niños de 5 a 9 años (OR 13.31) y en los pacientes de más de 15 años. La estancia hospitalaria fue más prolongada en el grupo de más de 75 años (OR 3.06), y las paradas cardíacas en el grupo de 50 a 74 años (OR 14.89), así como en las muertes en los mayores de 75 años (OR 17.45).

Los marcadores de gravedad de la anafilaxia, por tanto, tendieron a estar presentes con mayor frecuencia en grupos de edad madura (50 años o más), excepto para la infusión de fármacos vasopresores (50-74 años y mayores de 74) y el ingreso en el Área de cuidados intensivos en el grupo de 50-74 años, incluso en el análisis ajustado con la presencia de comorbilidades respiratorias, cardiovasculares y otras. Una posible razón para explicar la edad como factor de riesgo independiente para favorecer una mayor gravedad de la anafilaxia es que la madurez y vejez facilitan o aumentan los

efectos de las diferentes comorbilidades. Sin embargo, en las diferentes regresiones logísticas de nuestro estudio utilizando las enfermedades respiratorias o cardiovasculares o la puntuación de Elixhauser (modificada por vanWalraven) ^[89] la interacción entre las edades y estas variables no fue estadísticamente significativa.

Varios autores también han informado que las edades más avanzadas de la vida son factores de riesgo independientes para aumentar la gravedad de la anafilaxia en sus modelos ajustados ^[24,68,69,74]. Nuestro estudio y los comentados hacen inferir que la gravedad de la anafilaxia en las edades maduras y avanzadas no puede explicarse sólo por la mayor presencia de enfermedades cardiorrespiratorias o mayor comorbilidad, sino que hay más factores asociados con el envejecimiento que aumentan el riesgo de experimentar episodios de anafilaxia grave.

El sistema inmune tanto innato como adaptativo sufre cambios con la edad lo que se ha denominado por algunos autores “inmunosenescencia” ^[108-109] y las consecuencias clínicas incluyen no sólo incremento de la susceptibilidad a la infección, malignidad y autoinmunidad; los cambios parecen reflejar disregulación en las células del sistema inmune más que función deteriorada ^[110]. Algunos autores han encontrado que en pacientes en edades maduras de la vida la liberación de mediadores por mastocitos es mayor que en edades más jóvenes de la vida ^[111] y Nguyen y col. sugirieron que las vías de desgranulación de los mastocitos cambian con la edad ^[112].

En nuestro estudio, no encontramos una relación lineal entre la edad y la gravedad de la anafilaxia, para cualquier marcador estudiado. Sin embargo en el

estudio multicéntrico de Rueff y cols^[68] sobre la anafilaxia inducida por himenópteros, los autores informaron esta relación lineal: por cada 10 diez años de edad, el riesgo de gravedad aumentó en un 70%. También en el estudio de Worm y cols^[85] sobre factores de gravedad en el Registro Europeo de Anafilaxia, encontraron que la edad era el factor predictor más importante, en el análisis multivariante: cada año estuvo asociado con 1,6% de incremento en las posibilidades de experimentar un evento anafiláctico grave, siendo esta relación más evidente en los pacientes entre los 13 y 56 años, aunque no seguía una relación tan lineal en edades extremas. La ausencia de esta relación lineal en nuestro estudio puede deberse a la elección de los rangos de edades, basados en la presunción de que esos grupos de edades probablemente tuviesen diferentes riesgos y todo ello basado en la literatura sobre gravedad de anafilaxia y edad^[34,44,46,49,113-115].

5.7-Enfermedades cardiovasculares y anafilaxias graves

Clásicamente, las *enfermedades cardiovasculares* se han asociado con un peor curso clínico de la anafilaxia. Para esta asociación, la presencia de mastocitos en el corazón con liberación de mediadores cardiotóxicos como histamina, leucotrieno 4 (LT-4) o Factor Activador Plaquetario (PAF), así como el aumento de mastocitos en los vasos coronarios en pacientes con cardiopatía isquémica, conduce a una mayor liberación de mediadores e incapacidad para compensar los efectos sistémicos y cardiológicos de la anafilaxia^[116,117]. Los efectos de estos mediadores, implicados en la patogenia de anafilaxia, en el corazón han sido invocados como causas de mayor gravedad de la anafilaxia en pacientes con enfermedades cardíacas^[118].

Otro motivo aducido para explicar esta asociación, es el uso concomitante sistemático, en muchos pacientes con enfermedades cardiovasculares, de betabloqueantes e inhibidores de ECA, dado la mejora del pronóstico de las enfermedades cardiovasculares en los pacientes con cardiopatías que toman estos fármacos ^[119-121]. Es imposible o muy difícil separar los efectos de las enfermedades cardiovasculares y el uso de estos fármacos debido a la colinearidad y las grandes correlaciones de ambos parámetros.

En varias series, se ha informado de que la presencia de enfermedades cardiovasculares está asociada a diferentes marcadores de gravedad de los episodios de anafilaxia. Nassiri y cols.^[82], en el registro de anafilaxia de los países de habla alemana informaron el grado más elevado de gravedad según la escala de *Ring y Messmer*^[22], cuando los pacientes usaron concomitantemente beta-bloqueantes e inhibidores de la ECA.

Clark y cols.^[69] en EE. UU., en una base de datos con registros codificados de seguros privados de salud y Medicare, encontraron que la presencia de enfermedades cardiovasculares se asoció con paro cardíaco o insuficiencia cardiorrespiratoria o maniobras de RCP. Lee y cols también en EE. UU ^[71] informaron, en pacientes que fueron atendidos en un servicio de urgencias, que el uso de inhibidores de la ECA, bloqueadores beta o cualquier otro fármaco antihipertensivo analizados de forma conjunta se asoció con episodios de anafilaxia en los que se vieron afectados tres órganos o sistemas. Del mismo modo, los mismos tres medicamentos de una manera separada se asociaron con una indicación de ingreso hospitalario por anafilaxia, pero no con hipotensión, síncope o hipoxia. Las enfermedades cardiovasculares no se estudiaron en este trabajo debido a la colinearidad o grandes correlaciones con la medicación

antihipertensiva.

Brown^[24], en un servicio de urgencias de una ciudad australiana, no observó en el análisis ajustado que el uso de betabloqueantes o inhibidores de la ECA se asociara al grupo de anafilaxia más grave (grupo III o presencia de hipotensión, SatO₂ <92% o cianosis).

En un estudio anterior, sobre el riesgo de reacciones anafilácticas por medios de contraste radiológico, Lang y cols^[59], en los 3 modelos de regresiones logísticas ajustadas con variables de desenlace marcadoras de gravedad (broncoespasmo, reacciones mayores o potencialmente mortales y hospitalizaciones), sólo un indicador de gravedad (“broncoespasmo”, aunque sin medir la gravedad del mismo) fue incrementado de forma independiente por los betabloqueantes. Sin embargo, este resultado no fue reproducido con el resto de las 2 variables, probablemente más graves que el broncoespasmo. En la variable de resultado “hospitalizaciones” el modelo ajustado no se realizó, debido al pequeño número de casos que lo imposibilitó; mientras que para un resultado probablemente más grave (reacciones potencialmente mortales), el uso de betabloqueantes fue casi significativo ($p = 0.086$) en el modelo no ajustado, pero no en el modelo ajustado ($p = 0.54$, covariables betabloqueantes, asma y enfermedad cardiovascular)

Después de esta pequeña revisión, es notorio que de los diferentes marcadores de gravedad que se utilizan en diferentes trabajos, no todos los marcadores de enfermedades cardiovasculares están asociados a todos los marcadores de gravedad y no se alcanzan los mismos resultados en todos los estudios.

Sin embargo, aunque en nuestro trabajo, la insuficiencia cardíaca congestiva fue

un factor de riesgo en el análisis crudo para 3 variables (ventilación mecánica invasiva, muerte y duración de la estancia), sólo lo fue en una variable (duración de la estancia) después en el análisis multivariante.

La relación entre la anafilaxias y la *enfermedad isquémica cardíaca* ha sido estudiada en profundidad^[122]. La cardiopatía isquémica no se encuentra en la puntuación de Elixhauser. No obstante, basándonos en nuestros datos, en los modelos de regresión logística ajustados por otras comorbilidades (enfermedades cardíacas, diabetes y respiratorias, hepáticas, renales) la cardiopatía isquémica no incrementó la probabilidad de anafilaxia más grave usando nuestras variables de gravedad. Encontramos 12 casos de angina de Prinzmetal o vasoespasmio coronario entre todos los casos de anafilaxia, aunque, como ya queda dicho, no están contemplados en la puntuación de Elixhauser (ya que el vasoespasmio parece corresponder más a situaciones agudas). Estos casos pueden considerarse posibles casos de *Síndrome de Kounis*. Todos ellos tenían un diagnóstico asociado de Enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca crónica o arritmias y ningún paciente murió, aunque un paciente tuvo una parada cardíaca y dos tercios estuvieron en el cuarto y quinto quintil de estancia hospitalaria.

Por otro lado, las *arritmias* fueron una variable significativa en todos los resultados de la gravedad analizada utilizada, excepto para el uso de fármacos vasopresores. Con el objetivo de intentar explicar por qué las arritmias pueden favorecer una mayor gravedad, analizamos las diferentes enfermedades cardíacas incluidas en la etiqueta de las arritmias (tabla 41). Observamos, que entre los pacientes con arritmias, casi el 10% padecían insuficiencia cardíaca crónica o bloqueo de rama derecha del haz de His, casi 50% de ritmo nodal ectópico o marcapasos errante, casi el 20% de cualquier

bloqueo cardíaco y más del 50% de fibrilación auricular. A su vez, los pacientes con insuficiencia cardíaca tenían un 45% de arritmias, casi 15% fibrilación auricular o cualquier bloqueo cardíaco y 21% cardiopatía isquémica. Por otro lado, mediante el análisis bivariante, la insuficiencia cardíaca crónica y las arritmias tuvieron una distribución diferente ($p < 0.0001$). Eso significa que las arritmias se asocian a un peor curso de los episodios de anafilaxia por mecanismos independientes que los implicados en la insuficiencia cardíaca congestiva.

Una buena explicación de la asociación de anafilaxia grave y arritmias es que las arritmias sean consecuencia de los episodios de anafilaxia, debidas a las propiedades cronotrópicas de la histamina o a la liberación de catecolaminas por la activación del sistema renina-angiotensina producida tras la liberación de mediadores o los efectos compensatorios de los mismos^[123]. La aparición de bloqueo cardíaco y arritmias, incluida la fibrilación auricular también pueden estar relacionadas con la hipoxia miocárdica durante la anafilaxia con desequilibrio ulterior del sistema nervioso autónomo, alteración electrolítica, isquemia y conducción lenta en zonas de miocardio isquémico^[122] o insuficiencia ventricular izquierda en el caso de flutter y fibrilación auricular.

También otro posible mecanismo implicado en la aparición de las arritmias es el que las arritmias sean debidas al uso de adrenalina intravenosa que se utilizan en las anafilaxias graves. Es muy conocido la aparición de arritmias relacionados con el uso de adrenalina sobre todo en bolo^[124].

Todo lo anterior indica que un mecanismo que puede explicar el peor pronóstico de la enfermedad cardiovascular en el pronóstico de la anafilaxia es la presencia de

arritmias, muy probablemente como consecuencia de cambios inducidos por la anafilaxia en el organismo o circunstancialmente por el uso de adrenalina intravenosa, sobre todo en bolo.

Por otro lado, finalmente, los pacientes dados de alta y etiquetados como *trastornos crónicos cardiopulmonares con hipertensión pulmonar* en el análisis multivariante ajustado tuvieron porcentajes más altos de muertes, ingreso en el Área de cuidados intensivos y mayor tiempo de ingreso (en este caso casi significativo). Este hallazgo explica otro posible mecanismo implicado en el aumento de la gravedad de la anafilaxia en las enfermedades cardiovasculares. Con alta seguridad, podemos establecer que los trastornos cardiopulmonares crónicos son una comorbilidad previa a los episodios de anafilaxia, dada la larga evolución de la enfermedad pulmonar crónica para producir hipertensión pulmonar.

5.8-Enfermedades respiratorias y anafilaxias graves

La evaluación de si las *enfermedades respiratorias* contribuyen a la gravedad de la anafilaxia ha recibido menos atención por parte de las investigaciones previas que las comorbilidades cardiovasculares. En nuestro trabajo, se estudiaron el asma, la EPOC y todas las enfermedades pulmonares crónicas. El asma estuvo presente en el 46,3% de los ingresos por anafilaxia de nuestro estudio y la EPOC en el 22,7%. La presencia de asma se asoció, en el análisis ajustado, con ventilación mecánica invasiva. A su vez, la EPOC y todas las enfermedades pulmonares crónicas se asociaron con el uso de ventilación mecánica invasiva observada en el asma, así como con un mayor riesgo de

paro cardíaco. Estas observaciones sugieren que con la peor situación funcional de un órgano o sistema aumenta la gravedad de los episodios de anafilaxia.

En la mayoría de los estudios en la literatura internacional, las variables relacionadas con las enfermedades respiratorias se han utilizado para ajustar otras variables estudiadas^[71].

En el estudio de Mulla^[79], donde el objetivo principal fue la relación entre enfermedades respiratorias crónicas y gravedad de anafilaxia y en donde se utilizaron registros codificados de anafilaxia según CIE-9-MC, los autores informaron, con diferentes modelos de regresión logística, que la EPOC se asoció a ventilación mecánica invasiva, larga estancia; las enfermedades respiratorias intersticiales con ventilación mecánica invasiva y muerte durante el ingreso, y finalmente el asma se asoció a ventilación mecánica invasiva.

En un estudio previo de Mulla en pacientes hospitalizados en el sistema hospitalario del estado de Florida en EE. UU., los asmáticos tenían un riesgo aumentado de recibir ventilación mecánica^[125].

Estos hallazgos parecen confirmar nuestras observaciones: la asociación del asma y la ventilación mecánica invasiva en los ingresos por anafilaxia y un mayor deterioro de un órgano o sistema con una mayor gravedad de los episodios de anafilaxia.

Brown^[24] no observa que los episodios más graves de anafilaxia (grado III de su propia clasificación) se asociaran a enfermedades respiratorias previas, aunque observa que la enfermedad pulmonar preexistente estuvo asociada con un incremento del riesgo de hipoxia. Este autor utilizó en su estudio 1125 pacientes que fueron atendidos en el Servicio de Urgencias de una ciudad australiana, cantidad mucho menor

que los ingresos por anafilaxia de nuestro estudio (5261 anafilaxias) o en el estudio de Mulla (2410 anafilaxias). Todo ello puede indicar que este estudio australiano adolece de un bajo poder estadístico para encontrar diferencias en algunas de las variables estudiadas.

5.9-Coagulopatías y trastornos de fluidos y electrólitos

Otros dos trastornos diferentes a las enfermedades cardiovasculares y pulmonares aumentaron también la gravedad de los episodios de anafilaxia: las *coagulopatías y los trastornos de fluidos y electrólitos*. Ambas condiciones tuvieron porcentajes más altos de muertes, ingreso en el Área de Cuidados Críticos y mayor duración del ingreso y las Coagulopatías mayores porcentajes de ventilación mecánica invasiva.

Debido a que la *acidosis* significa casi el 60% en nuestro estudio de esta etiqueta de la CIE-9-MC, de los trastornos de líquidos y electrólitos, es muy probable que esta asociación, con mayor gravedad de las anafilaxias, sea debida a las consecuencias fisiopatológicas de anafilaxias muy graves y que por lo tanto sea posterior al inicio de los episodios de anafilaxia.

Los trastornos de la coagulación individuales implicados fueron el “Síndrome de desfibrinación” con el 17% (que incluye la *Coagulación Intravascular Diseminada* y otros como *coagulopatías de consumo y fibrinólisis adquirida*) y “otros trastornos específicos de la coagulación” con el 25%, que aportaron un número importante de casos. El resto de las enfermedades fueron “trastornos congénitos y adquiridos de factores de coagulación” y “varios trastornos de las plaquetas”. Por lo tanto, en el caso

de las coagulopatías, debido a la pérdida de concreción de las enfermedades individuales implicadas y al muy bajo número de casos afectados por estas condiciones es muy difícil de establecer si su aparición es anterior al episodio de anafilaxia y la verdadera relevancia de esta asociación con la anafilaxia.

La posible aparición de CID (coagulación intravascular diseminada) en la anafilaxia se ha investigado en ratones^[126]. En un estudio se indujo la aparición de anafilaxia, evidenciándose el desarrollo de síntomas de CID con trombocitopenia, prolongación del tiempo de protrombina, y elevación de los niveles de los productos de degradación de fibrinógeno y fibrina. En el mismo estudio en los exámenes histológicos se observó congestión masiva e infiltración celular en el intersticio pulmonar y hemorragia en la médula renal. Todas estas alteraciones se prevenían con un antagonista del factor activador plaquetario (PAF) y los cambios hematológicos e histológicos señalados se producían si se inyectaba PAF en bolo. Por todo ello los autores del estudio concluían que la CID ocurría en la anafilaxia y el PAF juega un papel importante en el desarrollo de CID en la anafilaxia.

El papel del PAF se ha investigado en otros estudios^[127] donde se evidenció que los niveles séricos de PAF se correlacionaron directamente con la gravedad de la anafilaxia y la actividad de la acetilhidrolasa de PAF (enzima que inhibe la actividad del PAF) inversamente. La actividad de la acetilhidrolasa PAF fue significativamente más baja en pacientes con reacciones anafilácticas mortales con cacahuete que en pacientes de grupos control. Los autores del estudio concluyen que la falta de acetilhidrolasa para inactivar al PAF puede contribuir a la gravedad de la anafilaxia.

El Sistema calicreína-cinina, la cascada de la coagulación y la fibrinólisis pueden ser activados durante la anafilaxia [128,129]. El *sistema de contacto*, que corresponde a la vía intrínseca de la coagulación, integra los pasos de la formación de la bradicinina plasmática (un mediador implicado en la anafilaxia y en la presencia de edema) y participa en la formación del trombo, la fibrinólisis y la activación del complemento. Aunque los mecanismos de la activación “in vitro” del Sistema de contacto han sido estudiados, los efectos “in vivo” de este sistema en algunos casos no están claros [130].

Los efectos de la bradicinina incluyen vasodilatación periférica, aumento de la permeabilidad vascular y la consiguiente fuga vascular y la contracción de la musculatura gastrointestinal y uterina, produciéndose angioedema, hipotensión y dolor abdominal; todos ellos manifestaciones clínicas de la anafilaxia, aunque la hipotensión de la anafilaxia es claramente multifactorial [131].

En un estudio de anafilaxia producida por veneno de himenópteros realizado en 1980, en el que se midieron factores de la coagulación (Factor V, factor VIII, factor XII, precalicreína y el cininógeno de alto peso molecular HMWK, factor XII) se observó consumo de los factores de coagulación, con descenso de HMWK y cambios en parámetros fibrinolíticos indicativos de Coagulación Intravascular Diseminada, en los pacientes con shock anafiláctico más grave [132].

En los estudios de Pumphrey a través de los hallazgos en las autopsias de 196 casos de anafilaxia, se atribuían como causa directa de la muerte en un 7% de los casos a las complicaciones de la CID [46] y en una revisión sobre las causas directas de muerte por anafilaxia, la CID correspondería al 3% de los casos [133].

Por todo ello es muy posible que las alteraciones de la coagulación descubiertas en nuestro estudio sean posteriores a la aparición de la anafilaxia, aunque son también indicadores de las anafilaxias graves.

5.10-Índices de comorbilidad y gravedad

En el trabajo original de Elixhauser y colaboradores, estos autores informaron que *"tres de las comorbilidades recientemente identificadas tuvieron resultados robustos y consistentes en los resultados medidos: coagulopatía, pérdida de peso y trastornos de líquidos y electrolitos"*. Como se ha comentado en los párrafos anteriores, las comorbilidades de la puntuación de Elixhauser se asocian con la duración de la estancia, los gastos hospitalarios y la mortalidad, tanto para los grupos de enfermedades homogéneas como heterogéneas. Estos hallazgos se han reproducido en estudios posteriores ^[88,89]. Dos de estos indicadores han sido evidenciados en nuestro estudio asociados a anafilaxia graves. Todo esto significa 2 cosas: la consistencia de nuestros hallazgos y que las diferentes causas del aumento del riesgo de muertes y el aumento de la duración de la estancia comparten mecanismos similares o comorbilidades patógenas previas para diferentes enfermedades y sus grados de gravedad.

Las puntuaciones de Charlson^[86] y Elixhauser^[87] con diferentes modificaciones ulteriores ^[81,89] son índices validados para establecer el riesgo de muerte o readmisión en el próximo mes después del alta. Utilizan una lista exhaustiva de enfermedades agregadas generalmente según el órgano involucrado o mecanismo diferente en caso de enfermedades sistémicas y, por lo tanto, brindan información sobre si la presencia de comorbilidades predice el peor pronóstico en pacientes ingresados.

Uno de los objetivos en nuestro trabajo fue saber si un nivel más alto de gravedad de la anafilaxia se relaciona con una mayor presencia de comorbilidades y en nuestro estudio encontramos que en todos los modelos de regresión logística ajustados por edad y presencia de enfermedades cardiovasculares y respiratorias, todos los indicadores de gravedad utilizados mostraron que la mayor puntuación de Elixhauser modificada por vanWalraven tenía una mayor probabilidad de gravedad de la anafilaxia.

Clark y colaboradores^[69], en su estudio que usaba dos bases de datos con población que tenía un seguro de salud patrocinado por el empleador para ellos y sus familiares a cargo, y personas mayores de 65 años con seguro complementario de Medicare, describieron que los pacientes con mayor gravedad de la anafilaxia (ingreso por anafilaxia) tuvieron mayores puntuaciones en el índice de Charlson modificado por Deyo y mayor número de estudios complementarios (pruebas de laboratorio/radiológicas) realizadas el año anterior al ingreso o una visita al Departamento de Urgencias o un ingreso por cualquier causa también en el año anterior. Los autores de este documento creen que estos hechos se relacionan con una mayor comorbilidad que en los pacientes que no precisan ingreso hospitalario con episodios de anafilaxia. Según Clark^[69] *"es posible que estas personas estén más enfermas y necesiten más medicamentos para sus afecciones médicas crónicas u otras necesidades agudas de atención médica, lo que los pone en riesgo de exposición a un medicamento al que son alérgicos"*.

5.11-Causas de anafilaxia y gravedad

Excepto para la anafilaxia por *Echinococcus*, en el análisis multivariante

ajustado no se encontró que ninguna causa importante de anafilaxia (alimentos, fármacos, ...) tuviera un mayor riesgo de estar asociada al peor curso de anafilaxia. La anafilaxia inducida por *Echinococcus* fue un factor de riesgo de muerte durante el ingreso, ventilación mecánica invasiva y estancia más prolongada.

La anafilaxia debida al *Echinococcus* puede ocurrir si el líquido del quiste se libera en un huésped que ha desarrollado IgE a partir de una fuga previa de líquido. Por tanto, una reacción grave puede ser el resultado de la liberación de líquido del quiste, ya sea de forma espontánea o después de un trauma o cirugía^[134]. Aunque la frecuencia de reacciones alérgicas después de un traumatismo o rotura espontánea de quiste hidatídico varía entre el 16,7% al 25%, la incidencia de reacciones más graves es, según otros autores^[135], entre el 1 al 12,5%. La anafilaxia complica el 10% de todas las rupturas intraperitoneales de quistes^[136]. Además, los pacientes pueden presentar antecedentes de shock anafiláctico recurrente debido a pequeñas rupturas incompletas del quiste hidatídico^[137,138]. Entre las muertes repentinas que ocurren en la equinococosis, la anafilaxia representa la causa en el 20% de los casos^[138].

No encontramos, tras una revisión de la literatura, una explicación para la gravedad de la anafilaxia en estos pacientes.

En un estudio realizado en China entre los pacientes ingresados para tratamiento quirúrgico de quistes hidatídicos se realizó un estudio retrospectivo casos-controles para intentar establecer factores de riesgo para sufrir anafilaxia por *Echinococcus*^[139]. En este trabajo, se encontró que 16 pacientes, sufrieron un shock anafiláctico perioperatorio y cada caso se comparó con tres controles con características clínicas similares que no lo sufrieron. En el análisis multivariante se encontró que los niveles de Interleucina 4 y el tamaño del quiste estaban independientemente asociados con shock anafiláctico

perioperatorio. Por otro lado, en el análisis univariante los niveles de anticuerpos anti-extracto fluido de *Equinococcus granulosus* y anticuerpos contra el antígeno de lipoproteínas del fluido quístico de *E. Granulosus* fueron más bajos en el grupo que presentó shock anafiláctico en comparación con los controles. Sin embargo, estas variables categóricas al ser una muestra pequeña no se pudieron analizar en el modelo multivariante. Una posible explicación, para los autores, entre la asociación entre el tamaño del quiste y el shock anafiláctico podría ser simplemente la mayor cantidad de líquido quístico que podría contener una mayor cantidad de antígenos, lo que conlleva un mayor riesgo de reacción alérgica. También la equinococosis pulmonar se asoció con un mayor riesgo de shock anafiláctico, pero tampoco se pudo introducir en el modelo multivariante. Sin embargo, según los autores quedaba por determinar si el shock fue el resultado del derrame del líquido quístico debido a la técnica quirúrgica o el resultado de las características específicas de la equinococosis pulmonar.

Podemos especular con que la presencia repentina de antígenos de *Echinococcus* en el torrente sanguíneo incrementa la gravedad de la anafilaxia, de la misma forma que los fármacos por vía intravenosa en la anafilaxia por medicamentos. También es posible que otros mecanismos de muerte, como el shock secundario a una respuesta inflamatoria grave en la superficie peritoneal, puedan jugar un papel en el incremento de la gravedad de la anafilaxia por *Echinococcus*.

En el análisis crudo, la anafilaxia por alimentos y fármacos se asociaron a algún indicador de gravedad. La anafilaxia alimentaria y la anafilaxia farmacológica se asociaron a un mayor uso de ventilación mecánica invasiva, mayor tasa de paro cardíaco y mayor estancia hospitalaria; la anafilaxia farmacológica a una mayor tasa de

ingreso en el área de cuidados críticos, y la anafilaxia alimentaria a una tasa más alta de muertes. La pérdida de importancia de ambas causas de anafilaxia en el análisis ajustado se debe, entre otras causas, a que las anafilaxias por fármacos aparecen con mayor frecuencia en las edades maduras de la vida y en el caso de la anafilaxia alimentaria, la alergia alimentaria se asocia como enfermedad atópica a la presencia de asma.

En la literatura médica, sólo Clark y cols^[69] encontraron que las anafilaxias inducidas por fármacos y la de causa desconocida cursaron de la forma más desfavorable, aunque no estudiaron ninguno de los marcadores de gravedad utilizados en nuestro estudio.

5.12-Factores asociados con anafilaxia mortal

En nuestro estudio, los pacientes mayores de 50 años, la anafilaxia por *Echinococcus*, las arritmias cardíacas, los trastornos circulatorios pulmonares, otras enfermedades neurológicas, las coagulopatías, los trastornos de fluidos y electrolíticos y una mayor puntuación de Elixhauser se asociaron a un mayor riesgo de muerte durante un ingreso por anafilaxia.

En los estudios que evalúan los riesgos de un curso más grave de la anafilaxia, sólo Mulla y colaboradores^[79] publicaron una asociación entre la muerte durante el ingreso y el padecimiento de una enfermedad pulmonar intersticial, pero no con edades avanzadas.

La presencia de arritmias, la anafilaxia por *Echinococcus*, las edades más avanzadas de la vida y los trastornos cardiopulmonares crónicos con hipertensión pulmonar (la gran mayoría de las enfermedades pulmonares circulatorias), junto con los

hallazgos de Mulla^[79] sugieren una peor situación funcional anterior al episodio de anafilaxia como una de las posibles causas de muerte en pacientes ingresados por anafilaxia.

5.13-Correlaciones entre las variables del estudio

Analizamos las correlaciones entre las variables dependientes del estudio. El análisis factorial mostró tres componentes que explicaron el 20% de la varianza. En el primer componente se incluyeron casi todas las variables (excepto el uso de fármacos vasopresores) y su interpretación es el componente relacionado con la **gravedad** de la anafilaxia. El segundo componente está relacionado con la duración de la hospitalización y finalmente el tercer componente debe estar relacionado con el uso de fármacos vasopresores que se utilizaron en pacientes probablemente menos graves que el resto de pacientes que fueron intubados, ingresados en el Área de Cuidados Críticos o que finalmente fallecieron.

5.14-Consideraciones finales sobre los resultados

Es importante preguntarnos si nuestros hallazgos entre los pacientes hospitalizados pueden ser extrapolados a la población general. En sentido estricto sólo podemos decir, que entre los pacientes ingresados en el hospital, los pacientes con más edad parecen experimentar anafilaxias más graves, un hecho que se ha descrito en otros estudios de gravedad y mortalidad por anafilaxia en varios entornos clínicos y no sólo entre los ingresados en el hospital.

En los casos extremadamente graves (anafilaxia mortal) los factores de riesgo asociados con anafilaxia mortal y acuñados en la literatura internacional incluyen

postura erguida, asma no controlada, anafilaxia por frutos secos, sexo masculino, anafilaxia por fármacos, etnia afroamericana y principalmente edad anciana probablemente combinada con múltiples comorbilidades [29,36,41,44,46,49,50]. En los pacientes más mayores, el riesgo se ha explicado tradicionalmente por una reducida capacidad de tolerar los efectos de la hipotensión, la hipoxia o las arritmias.

En nuestro estudio, la edad mayor de 50 años, la anafilaxia por *Equinococcus* y las enfermedades pulmonares y circulatorias pueden contribuir a la anafilaxia mortal mientras que las arritmias, las alteraciones de la coagulación y del equilibrio electrolítico probablemente serán complicaciones de la anafilaxia que produzcan la muerte.

Nuestro estudio muestra una evaluación más completa de las enfermedades crónicas más importantes (mayor puntuación de Elixhauser, sistemas cardiovascular y respiratorios involucrados) que pueden participar y agravar un episodio de anafilaxia. Nuestros hallazgos sugieren que aunque las enfermedades respiratorias y cardiovasculares están relacionadas con muchos de los marcadores de gravedad utilizados en nuestro trabajo, una mayor presencia de otras comorbilidades diferentes o anafilaxia en las edades más avanzadas de vida también pueden empeorar la gravedad de un episodio. Finalmente, es probable que cuanto mayor sea la gravedad de una enfermedad previa más grave es el episodio de anafilaxia

5.15-Limitaciones del estudio

Además de las debilidades ya descritas asociadas al uso de las bases de datos clínico-administrativa secundaria basadas en la codificación CIE-9-MC aplicada a los estudios epidemiológicos de anafilaxia (valor predictivo intermedio positivo y baja

validez interna)^[140] y las limitaciones de la puntuación de Elixhauser (subcodificación de elementos que puedan ser relevantes, exactitud de los diagnósticos secundarios, errores de codificación, o potencial presión financiera para capturar las comorbilidades mejor remuneradas) nuestro estudio no pudo discriminar si un tema controvertido como el uso de bloqueadores beta o inhibidores de la ECA aumenta la gravedad de la anafilaxia durante el ingreso, dado que el uso de fármacos no se informa en la base de datos que utilizamos.

Otra limitación de nuestro estudio fue la ausencia de información en la base de datos utilizada sobre si las comorbilidades analizadas son anteriores al ingreso por anafilaxia, aunque creemos que un análisis clínico permite discriminar qué factores asociados con la mayor gravedad de la anafilaxia son anteriores o consecuencia de las anafilaxias graves

Por otro lado, los casos de Ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos que aparecen en la base de datos utilizada en este estudio no son todos los casos de anafilaxia que fueron atendidos en ese entorno en el período del estudio, sino que corresponden a los pacientes que fueron dados de alta en esas Unidades, debido a que no había, en la base de datos que utilizamos, una variable que informara sobre los pacientes que durante su ingreso, debieron de ser atendidos en el Área de Cuidados Críticos. Los datos más probables que indicarían el ingreso real en el Área de Cuidados Críticos serían la necesidad de ventilación mecánica invasiva (318 ingresos con ventilación mecánica invasiva frente a 107 casos de altas del Área de Cuidados Críticos).

Como ya se ha comentado en el apartado de estadística, algunas variables con pocos casos (alrededor de 100), cuando el porcentaje de la exposición fue pequeño (por ejemplo, insuficiencia cardíaca crónica y un porcentaje menor de 0,2) y el OR menor de 1,5, la potencia del estudio fue menor del 80%. Algunos resultados significativos de los grupos de edad más pequeños relacionados con algunas de las variables de resultado (duración de la estancia, uso de fármacos vasopresores) pueden ser inconsistentes dado el menor número de pacientes que tuvieron estos resultados en estos grupos de edad.

Otra dificultad del estudio como hemos señalado es que las variables más importantes estudiadas no fueron idénticas a otras variables investigadas en otros estudios, lo cual puede hacer más difícil las comparaciones con los mismos.

5.16-Fortalezas del estudio

Hemos descrito el perfil clínico de las anafilaxias graves ingresadas en el Sistema Sanitario español en un amplio período de tiempo utilizando los datos recogidos en el CMBD, en los que se completan la mayoría de las altas hospitalarias y que suministran datos bastante precisos sobre incidencia, prevalencia, diagnóstico principal y comorbilidades de los pacientes atendidos en el ámbito hospitalario.

Hemos utilizado 2 indicadores de comorbilidad clásicamente utilizados en las hospitalizaciones y calculables a partir de los datos del CMBD (Elixhauser y Charlson) que han sido ampliamente utilizados en numerosas enfermedades pero que en pocos casos se han empleado en los estudios sobre Anafilaxia (sólo uno de ellos en dos de los estudios revisados) y se ha elegido después el que mejores resultados estadísticos ha

obtenido. Además, en los modelos de regresión obtenido se han usado las edades de los pacientes, variables o elementos no incluidos en los índices y que son importantes factores de riesgo de muertes por anafilaxia y gravedad de los episodios.

Aunque para las variables con pocos casos la potencia del estudio haya sido menor, otras variables independientes indicadoras de gravedad como la presencia de ventilación mecánica invasiva o estancias prolongadas tienen la potencia suficiente para la mayoría de los factores de riesgo estudiados.

Se ha realizado una exhaustiva evaluación de las enfermedades crónicas que pueden agravar un episodio de anafilaxia, no sólo las clásicamente estudiadas en la literatura como las cardíacas y respiratorias, se han incluido todas las grandes causas de anafilaxia y se han definido los factores de riesgo para los peores cursos.

6-CONCLUSIONES

Principal

- 1 Un mayor riesgo para Anafilaxia grave estuvo asociado (3 o más regresiones logísticas con significación estadística y relevancia clínica) con:
 - Edad mayor de 50 años
 - La presencia de Arritmias cardíacas
 - Alteraciones de la coagulación
 - Disbalance hidro-electrolítico
 - Enfermedad pulmonar crónica
 - Anafilaxia por *Echinococcus*
 - Un mal estado de salud, con más comorbilidades

Secundarias

- 2 La puntuación de Elixhauser obtuvo mejores estadísticos que la de Charlson en la mayoría de las variables de gravedad del estudio por lo que fue escogido para la valoración de las comorbilidades que influyen en la gravedad de la anafilaxia.
- 3 Aunque los sistemas de puntuación de comorbilidades han sido diseñados para la población adulta, un estudio de sensibilidad mostró mejor comportamiento para las edades inferiores a los 18 años en la mayoría de las variables estudiadas
- 4 El análisis factorial mostró que entre las variables indicadoras de gravedad un primer componente está integrado por todas las variables excepto el uso de fármacos vasopresores y su interpretación es que es el componente relacionado con la gravedad de la anafilaxia. El segundo componente está relacionado con la duración de la hospitalización y finalmente el tercer componente debe estar relacionado con

el uso de fármacos vasopresores que se utilizaron en pacientes probablemente menos graves que el resto de los pacientes que fueron intubados, ingresados en el Área de Cuidados Críticos, que sufrieron una parada cardíaca o finalmente fallecieron.

5 Las arritmias, las coagulopatías y las alteraciones hidroelectrolíticas asociadas a mayor gravedad de la anafilaxia, se producen una vez iniciada la anafilaxia, mientras que las edades mayores de 50 años, la Enfermedad pulmonar crónica y la anafilaxia por *Echinococcus* son factores previos a la anafilaxia.

7-BIBLIOGRAFÍA

1. Sampson H, Muñoz-Furlong Anne, Bock S, Schmitt C, Bass R, Chowdhury B, et al. Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: Summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3):584-91.
2. Sampson HA, 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(2):391-7.
3. Cardona V., Cabañes N., Chivato T., Fernández Rivas M., Guardia P., Herranz Sanz M.A. Guía de Actuación en Anafilaxia GALAXIA 2016. Esmon; 2016.
4. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò M, Brockow K, Rivas FM, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014;69(8):1026-45.
5. Johansson, S.G.O, Bieber T., Dahl R., Friedmann P., Bobby Q Lanier, Lockey R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832-6.
6. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 126(3):477-480.e1-42.
7. Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physicochemical Properties of Reaginic Antibody. *J Immunol.* 1966;97(6):840–853.
8. Johansson SGO, Bennich HH. Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunology.* 1967;13(4):381-94.
9. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis--a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115(5):341-84.
10. Simons FER. Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):367-77.
11. Muraro A, Lemanske R, Castells M, Torres M, Khan D, Simon H -U., et al. Precision medicine in allergic disease—food allergy, drug allergy, and anaphylaxis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy.* 2017;72(7):1006-21.
12. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(2):321-33.

13. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Udem BJ, Kulka M, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*. 2015;519(7542):237-41.
14. Cox L, Desiree L-L, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):569-574.e7.
15. Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, Decker WW, Kanthala AR, Bellolio M, 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(3):748-52.
16. Loprinzi Brauer CE, Motosue MS, Li JT, Hagan JB, Bellolio MF, Lee S, et al. Prospective Validation of the NIAID/FAAN Criteria for Emergency Department Diagnosis of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1220-6.
17. C. Domínguez Noche, A. Vega Castro, A. Ramírez Jiménez, I.M. Sánchez Matas, P.M. Cosmes Martín. Anafilaxia. En: Tratado de Alergología. Ed: Dávila González, Jaúregui Presa, Olaguibel Rivera, Zubeldía Ortuño. 2ªEd. Ergon; 2016. p. 1297-313.
18. Brown S.G.A, Turner P.J. Anafilaxia. En: Middleton Alergología esencial Ed: Robyn E O'Hehir, Stephen T Holgate y Aziz Sheikh. Elsevier; 2017. p. 346-60.
19. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract*. 1991;45(2):121-8.
20. Kounis NG, Giannopoulos S, Soufras GD, Kounis GN, Goudevenos J. Foods, Drugs and Environmental Factors: Novel Kounis Syndrome Offenders. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2015;54(13):1577-82.
21. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res*. 1966;3(4):331-3.
22. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *The Lancet*. 1977;309(8009):466-9.
23. Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 3):1601-8.
24. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):371-6.
25. Muraro A, Halken S, Moneret-Vautrin A, Niggemann B, Rancé F, EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*. 2007;62(8):857-71.

26. Niggemann B, Beyer K. Time for a new grading system for allergic reactions? *Allergy*. 2016;71(2):135-6.
27. Cox LS, Sanchez-Borges M, Lockey RF. World Allergy Organization Systemic Allergic Reaction Grading System: Is a Modification Needed? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(1):58-62.e5.
28. Muraro A, Fernandez-Rivas M, Beyer K, Cardona V, Clark A, Eller E, et al. The urgent need for a harmonized severity scoring system for acute allergic reactions. *Allergy*. 2018;73(9):1792-800.
29. Tejedor Alonso, MA, Moro-Moro M, Mugica-Garcia MV. Epidemiology of Anaphylaxis: Contributions From the Last 10 Years. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(3):163-75;
30. Sheikh A, Hippisley-Cox J, Newton J, Fenty J. Trends in national incidence, lifetime prevalence and adrenaline prescribing for anaphylaxis in England. *J R Soc Med*. 2008;101(3):139-43.
31. Wood RA, Camargo CAJ, Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):461-7.
32. Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med*. 2001;161(1):15-21.
33. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. 2013;68(11):1353-61.
34. 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):647-51.
35. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy*. 2005;60(4):443-51.
36. Liew W, Williamson E, Tang M. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):434-42.
37. Poulos LM, Waters A-M, Correll PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):878-84.
38. Lin RY, Anderson AS, Shah SN, Nurruzzaman F. Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990 -2006. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(4):387-93.

39. Ma L, Danoff TM, Borish L. Case fatality and population mortality associated with anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1075-83.
40. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax.* 2007;62(1):91-6.
41. Turner PJ, Gowland HM, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):956-963.e1.
42. Tejedor-Alonso MA, Moro-Moro M, González MM, Rodríguez-Alvarez M, Fernández PE, Zamalloa LP, et al. Increased incidence of admissions for anaphylaxis in Spain 1998–2011. *Allergy.* 2015;70(7):880-3.
43. Jeppesen AN, Christiansen CF, Froslev T, Sorensen HT. Hospitalization rates and prognosis of patients with anaphylactic shock in Denmark from 1995 through 2012. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1143-7.
44. Mullins R, Wainstein B, Barnes E, Liew W, Campbell D. Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(8):1099-110.
45. Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 2004;34(2):285-90.
46. Pumphrey RSH. Fatal anaphylaxis in the UK, 1992-2001. *Novartis Found Symp.* 2004;257:116-28; discussion 128-32, 157-60, 276-85.
47. Simon MR, Mulla ZD. A population-based epidemiologic analysis of deaths from anaphylaxis in Florida. *Allergy.* 2008;63(8):1077-83.
48. Tanno LK, Ganem F, Demoly P, Toscano CM, Bierrenbach AL. Undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil due to difficult coding under the ICD-10. *Allergy.* 2012;67(6):783-9.
49. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: Temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(6):1318-11328.e7.
50. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, Lin R, Campbell DE, Boyle RJ. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pr.* 2017;5(5):1169-78.
51. Tanno LK, Bierrenbach AL, Calderon MA, Sheikh A, Simons FER, Demoly P. Decreasing the undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil through the International Classification of Diseases (ICD)-11 revision. *Allergy.* 2017;72(1):120-5.

52. Tejedor-Alonso MA, Martinez-Fernandez P, Vallejo-de-Torres G, Navarro-Escayola E, Moro-Moro M, Alberti-Masgrau N. Clinical and demographic characteristics of fatal anaphylaxis in Spain (1998-2011): A comparison between a series from the hospital system and a national forensic series. *Clin Exp Allergy*. 2019;49:82-91.
53. Brown SGA, Kemp SF, Lieberman PL. Anaphylaxis. En: Middleton's Allergy . Ed: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, et al., Eighth Edition. St. Louis: Mosby-Elsevier; 2014. p. 1237-59.
54. Coop CA, Schapira RS, Freeman TM. Are ACE Inhibitors and Beta-blockers Dangerous in Patients at Risk for Anaphylaxis? *J Allergy Clin Immunol Pr*. 2017;5(5):1207-11.
55. Jacobs RL, Rake GWJ, Fournier DC, Chilton RJ, Culver WG, Beckmann CH. Potentiated anaphylaxis in patients with drug-induced beta-adrenergic blockade. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;68(2):125-7.
56. Newman BR, Schultz LK. Epinephrine-resistant anaphylaxis in a patient taking propranolol hydrochloride. *Ann Allergy*. 1981;47(1):35-7.
57. Laxenaire MC, Torrens J, Moneret-Vautrin DA. [Fatal anaphylactic shock in a patient treated with beta-blockers]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1984;3(6):453-5.
58. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Increased risk for anaphylactoid reaction from contrast media in patients on beta-adrenergic blockers or with asthma. *Ann Intern Med*. 1991;115(4):270-6.
59. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Elevated risk of anaphylactoid reaction from radiographic contrast media is associated with both beta-blocker exposure and cardiovascular disorders. *Arch Intern Med*. 1993;153(17):2033-40.
60. Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy*. 2014;69(12):1582-7.
61. Wölbing F, Fischer J, Köberle M, Kaesler S, Biedermann T. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy*. 2013;68(9):1085-92.
62. Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, Goikoetxea M, Valero AL, Picado C, et al. Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. *Front Immunol*. 2017;8:1193.
63. Perelman B, Adil A, Vadas P. Relationship between platelet activating factor acetylhydrolase activity and apolipoprotein B levels in patients with peanut allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* .2014;10(1):20.
64. Kawabata Y, Yang TS, Yokochi TT, Matsushita M, Fujita T, Shibazaki M, et al. Complement system is involved in anaphylactoid reaction induced by lipopolysaccharides in muramyl dipeptide-treated mice. *Shock*. 2000;14(5):572-7.

65. Turner PJ, Baumert JL, Beyer K, Boyle RJ, Chan C-H, Clark AT, et al. Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food? *Allergy*. 2016;71(9):1241-55.
66. Christensen MJ, Eller E, Mortz CG, Brockow K, Bindslev-Jensen C. Wheat-Dependent Cofactor-Augmented Anaphylaxis: A Prospective Study of Exercise, Aspirin, and Alcohol Efficacy as Cofactors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):114-21.
67. Moneret-Vautrin D-A, Latache C. [Drugs as risk factors of food anaphylaxis in adults: a case-control study]. *Bull Acad Natl Med*. 2009;193(2):351-62; discussion 362-363.
68. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: Importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):1047-54.
69. Clark S, Wei W, Rudders SA, Camargo CA. Risk factors for severe anaphylaxis in patients receiving anaphylaxis treatment in US emergency departments and hospitals. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1125-30.
70. Versluis A, van Os-Medendorp H, Blom WM, Michelsen-Huisman AD, Castenmiller JJM, Noteborn HPJM, et al. Potential cofactors in accidental food allergic reactions are frequently present but may not influence severity and occurrence. *Clin Exp Allergy* 2019;49(2):207-15.
71. Lee S, Hess EP, Nestler DM, Athmaram VR, Bellolio FM, Decker WW, et al. Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1103-8.
72. Tejedor-Alonso MA, Farias-Aquino E, Perez-Fernandez E, Grifol-Clar E, Moro-Moro M, Rosado-Ingelmo A. Relationship Between Anaphylaxis and Use of Beta-Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(3):879-897.e5.
73. Müller UR, Haeberli G. Use of β -blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(3):606-10.
74. Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(3):632-638.e2.
75. Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino F, et al. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(8):813-9.

76. Stoevesandt J, Hain J, Kerstan A, Trautmann A. Over- and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: Cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):698-704.e1.
77. Renaudin J-M, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin D-A. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy*. 2013;68(7):929-37.
78. Brown S, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, et al. Anaphylaxis: Clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1141-11149.e5.
79. Mulla ZD, Simons F. Concomitant chronic pulmonary diseases and their association with hospital outcomes in patients with anaphylaxis and other allergic conditions: a cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(7):1-7.
80. Harduar-Morano L, Simon MR, Watkins S, Blackmore C. Algorithm for the diagnosis of anaphylaxis and its validation using population-based data on emergency department visits for anaphylaxis in Florida. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):98-104.e4.
81. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. 1992;5(6):613-9.
82. Nassiri M, Babina M, Dölle, Sabine, Edenharter, Günter, Rüeff, Franziska, Worm, Margitta. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: Evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;135(2):491-9.
83. Aggarwal A, Smith JL, Chinnaiyan KM, Mehta N, Boura J, Khoury Abdulla R, et al. beta-Blocker premedication does not increase the frequency of allergic reactions from coronary CT angiography: Results from the Advanced Cardiovascular Imaging Consortium. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015;9(4):270-7.
84. Motosue M, Bellolio M, Houten H, Shah N, Campbell R. Risk factors for severe anaphylaxis in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(4):356-361.e2.
85. Worm M, Francuzik W, Renaudin J-M, Bilo MB, Cardona V, Scherer Hofmeier K, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 73(6):1322-30.
86. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie Cr. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40(5):373-83.

87. Elixhauser A, Steiner C, Harris D, Coffey R. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care*. 1998;36(1):8-27.
88. Perkins AJ, Kroenke K, Unutzer J, Katon W, Williams JWJ, Hope C, et al. Common comorbidity scales were similar in their ability to predict health care costs and mortality. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(10):1040-8.
89. Walraven C van, Austin PC, Jennings A, Quan H, Forster AJ. A modification of the Elixhauser comorbidity measures into a point system for hospital death using administrative data. *Med Care*. 2009;47(6):626-33.
90. Ministerio de Sanidad y Consumo .Clasificación Internacional de las Enfermedades 9 Modificación Clínica. [Internet]. [acceso 22 de marzo de 2015]. Disponible en:<https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/home.htm>
91. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria Metodología. INE [Internet]. Disponible en: <http://www.ine.es/daco/daco42/sanitarias/notaemh.pdf>:10
92. Encuesta Nacional de Salud 2001. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública 2006. [Internet]. [acceso 22 de marzo de 2011]. Disponible en:[http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional\(encuestaNac2006/UtilizacionServiciosSanitariosPorcentajes.pdf](http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional(encuestaNac2006/UtilizacionServiciosSanitariosPorcentajes.pdf)
93. Rivero Cuadrado A. El Conjunto Mínimo y Básico de Datos en el Sistema Nacional de Salud: desarrollos tempranos y en curso. *Rev Fuentes Estadísticas* 2000. [Internet]. [acceso 20 de enero de 2010]. Disponible en: <http://www.webcitation.org/query.php?url=http://www.fuentesestadisticas.com/Numero49/Paginas/18-19.htm&ref- doi=10.1186/1471-2458-8-109>.
94. Gil-Prieto R, Walter S, Alvar J, de Miguel AG. Epidemiology of leishmaniasis in Spain based on hospitalization records (1997-2008). *Am J Trop Med Hyg*. 2011;85(5):820-5.
95. Gil Prieto R, San Roman Montero J, Gomez Alejandro C, Alvaro Meca LA, Rivero A, Gil de Miguel A. Epidemiology of pneumococcal meningitis hospitalizations in pediatric population in Spain (1998-2006). *Vaccine*. 2009;27(20):2669-73.
96. Hernandez Medrano I, Guillan M, Masjuan J, Alonso Canovas A, Gogorcena MA. Reliability of the minimum basic dataset for diagnoses of cerebrovascular disease. *Neurol*. 2017;32(2):74-80.
97. Marco Cuenca, Gonzalo, Salvador Oliván, Jose Antonio. Del CMBD al big data en salud: un sistema de información hospitalaria para el siglo XXI. *Scire* 241 2018;24(1):77-89.

98. Rojo Pérez F., Fernandez-Mayoralas G. El conjunto mínimo básico de datos (CMBD) como fuente de estudio para la morbilidad hospitalaria [Internet]. [acceso 10 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://estudiosgeograficos.revistas.csic.es/index.php/estudiosgeograficos/article/viewFile/725/784>
99. Anonymus. *estat* gof. Pearson or Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test. 14 edición. College Station.: Stata Press Publication; 2015 p.639-647.
100. Bang JH, Hwang S-H, Lee E-J, Kim Y. The predictability of claim-data-based comorbidity-adjusted models could be improved by using medication data. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2013;13:128.
101. Yoshihara H, Yoneoka D. Incidental dural tear in spine surgery: analysis of a nationwide database. *Eur Spine J.* 2013;23(2):389-94.
102. Southern DA, Quan H, Ghali WA. Comparison of the Elixhauser and Charlson/Deyo methods of comorbidity measurement in administrative data. *Med Care.* 2004;42(4):355-60.
103. Stukenborg GJ, Wagner DP, Connors AFJ. Comparison of the performance of two comorbidity measures, with and without information from prior hospitalizations. *Med Care.* 2001;39(7):727-39.
104. Dominick KL, Dudley TK, Coffman CJ, Bosworth HB. Comparison of three comorbidity measures for predicting health service use in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;53(5):666-72.
105. Manual de instrucciones del conjunto mínimo básico de datos de Andalucía, 2009. Sevilla: Consejería de Salud de la Junta de Andalucía [Internet]. [acceso 20 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud>
106. Departamento de salud, Viceconsejería de Salud, Dirección de Planificación, Ordenación y, Evaluación Sanitaria. Evaluación del marcador POA en el cmbd de altas hospitalarias de la CAPV, 2011- 2012 [Internet]. 2013 [acceso 10 de diciembre de 2015]. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/estado_salud/es_5463/adjuntos/Informe%20BIS%20marcador%20POA%20Hospitales%20agudos%20Osakidetza.pdf
107. Gili M, Sala J, Lopez J, Carrion A, Bejar L, Moreno J, et al. [Impact of comorbidities on in-hospital mortality from acute myocardial infarction, 2003-2009]. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(12):1130-7.
108. Gomez CR, Nomellini V, Faunce DE, Kovacs EJ. Innate immunity and aging. *Exp Gerontol.* 2008;43(8):718-28.

109. Panda A, Arjona A, Sapey E, Bai F, Fikrig E, Montgomery RR, et al. Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol.* 2009;30(7):325-33.
110. Cardona V, Guilarte M, Luengo O, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Garriga T. Allergic diseases in the elderly. *Clin Transl Allergy.* 2011;1(1):11.
111. Pascual G, Mendieta C, Garcia-Honduvilla N, Corrales C, Bellon JM, Bujan J. TGF-beta1 upregulation in the aging varicose vein. *J Vasc Res.* 2007;44(3):192-201.
112. Nguyen M, Pace AJ, Koller BH. Age-induced reprogramming of mast cell degranulation. *J Immunol.* 2005;175(9):5701-7.
113. Campbell RL, Hagan JB, Li JTC, Vukov SC, Kanthala AR, Smith VD, et al. Anaphylaxis in emergency department patients 50 or 65 years or older. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106(5):401-6.
114. Lee S, Hess EP, Lohse C, Gilani W, Chamberlain AM, Campbell RL. Trends, characteristics, and incidence of anaphylaxis in 2001-2010: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(1):182-188.e2.
115. Sheikh A, Alves B. Age, sex, geographical and socio-economic variations in admissions for anaphylaxis: analysis of four years of English hospital data. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(10):1571-6.
116. Triggiani M, Patella V, Staiano RI, Granata F, Marone G. Allergy and the cardiovascular system. *Clin Exp Immunol.* 2008;153(s1):7-11.
117. Marone G, Genovese A, Varricchi G, Granata F. Human heart as a shock organ in anaphylaxis. *Allergo J Int.* 2014;23(2):60-6.
118. Lieberman P, Simons FER. Anaphylaxis and cardiovascular disease: therapeutic dilemmas. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(8):1288-95.
119. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(5):1328-428.
120. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(3):E1-211.

121. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
122. Antman EM, Loscalzo J. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Ed: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J 19th ed. McGraw Hill Education; 2015. p. 1599-610.
123. Triggiani M, Montagni M, Parente R, Ridolo E. Anaphylaxis and cardiovascular diseases: a dangerous liaison. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(4):309.
124. Campbell RL, Bellolio MF, Knutson BD, Bellamkonda VR, Fedko MG, Nestler DM, et al. Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(1):76-80.
125. Mulla ZD, Simon MR. Hospitalizations for Anaphylaxis in Florida: Epidemiologic Analysis of a Population-Based Dataset. *Int Arch Allergy Imm*. 2007;144(2):128-36.
126. Choi IH, Ha TY, Lee DG, Park JS, Lee JH, Park YM, et al. Occurrence of disseminated intravascular coagulation (DIC) in active systemic anaphylaxis: role of platelet-activating factor. *Clin Exp Immunol*. 1995;100(3):390-4.
127. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-Activating Factor, PAF Acetylhydrolase, and Severe Anaphylaxis. *N Engl J Med*. 2008;358(1):28-35.
128. Prieto-Garcia A, Zheng D, Adachi R, Xing W, Lane WS, Chung K, et al. Mast cell restricted mouse and human tryptase.heparin complexes hinder thrombin-induced coagulation of plasma and the generation of fibrin by proteolytically destroying fibrinogen. *J Biol Chem*. 2012;287(11):7834-44.
129. Sala-Cunill A, Bjorkqvist J, Senter R, Guilarte M, Cardona V, Labrador M, et al. Plasma contact system activation drives anaphylaxis in severe mast cell-mediated allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):1031-1043.e6.
130. 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;8:846.
131. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):195-209.
132. Smith PL, Kagey-Sobotka A, Bleecker ER, Traystman R, Kaplan AP, Gralnick H, et al. Physiologic manifestations of human anaphylaxis. *J Clin Invest*. 1980;66(5):1072-80.

133. Lee JK, Vadas P. Anaphylaxis: mechanisms and management. *Clin Exp Allergy* 2011;41(7):923-38.
134. Vuitton DA. Echinococcosis and allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2004;26(2):93-104.
135. Yilmaz M, Akbulut S, Kahraman A, Yilmaz S. Liver hydatid cyst rupture into the peritoneal cavity after abdominal trauma: case report and literature review. *Int Surg*. 2012;97(3):239-44.
136. Nunnari G, Pinzone MR, Gruttadauria S, Celesia BM, Madeddu G, Malaguarnera G, et al. Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects. *World J Gastroenterol*. 2012;18(13):1448-58.
137. Minciullo PL, Cascio A, David A, Pernice LM, Calapai G, Gangemi S. Anaphylaxis caused by helminths: review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(11):1513-8.
138. Sanei B, Hashemi SM, Mahmoudieh M. Anaphylactic shock caused by nonruptured hydatid cyst of the liver. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2008;12(12):2243-5.
139. Ye J, Zhang Q, Xuan Y, Chen S, Ma L, Zhang Y, et al. Factors Associated with Echinococcosis-Induced Perioperative Anaphylactic Shock. *Korean J Parasitol*. 2016;54(6):769-75.
140. Walsh KE, Cutrona SL, Foy S, Baker MA, Forrow S, Shoaibi A, et al. Validation of anaphylaxis in the Food and Drug Administration's Mini-Sentinel. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(11):1205-13.

8-ANEXOS

ANEXO 1- Artículo publicado con resultados de la tesis

ORIGINAL ARTICLE

Clinical Profile of Patients With Severe Anaphylaxis Hospitalized in the Spanish Hospital System: 1997-2011

Nieto-Nieto A^{1,2}, Tejedor-Alonso MA^{1,3}, Farias-Aquino E^{1,2}, Moro-Moro M¹, Rosado Ingelmo A¹, Gonzalez-Moreno A¹, Gil de Miguel A⁴

¹Allergy Unit, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Spain

²International Doctoral School, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Spain

³Medicine Department, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Spain

⁴Preventive Medicine and Public Health Area, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Spain

J Investig Allergol Clin Immunol 2017; Vol. 27(2): 111-126

doi: 10.18176/jiaci.0146

■ Abstract

Background: Studies assessing the severity of anaphylaxis lack a comprehensive approach to collecting data on comorbidities that may worsen prognosis.

Objective: Using the Elixhauser score (a systematic index associated with longer stay, hospital charges, and mortality), we determined which comorbidities were associated with more severe anaphylaxis.

Methods: We based our study on the Spanish Ministry of Health database of hospital discharges in Spain between 1997 and 2011. We constructed logistic regression models in which the dependent variables were outcomes related to greater severity (death, cardiac arrest, need for invasive mechanical ventilation or vasopressor drugs, admission to the intensive care unit, and length of stay) and the independent variables were the 30 comorbidities that comprise the Elixhauser score, age, sex, and main causes of anaphylaxis.

Results: We found that a higher risk of severe anaphylaxis was associated (3 or more logistic regressions) with age >50 years or having experienced cardiac arrhythmia, coagulation disorder, associated fluid-electrolyte imbalance, chronic pulmonary disease, or *Echinococcus* anaphylaxis. Likewise, in the adjusted analysis, a higher Elixhauser score was associated with most of the outcomes analyzed for severity of anaphylaxis.

Conclusions: Cardiovascular and respiratory diseases increase the severity of anaphylaxis, and the resulting poor health status (represented as a higher Elixhauser score) is associated with more severe anaphylaxis.

Key words: Severity. Anaphylaxis. Comorbidities. Elixhauser score. Cardiovascular. Respiratory. Diseases.

■ Resumen

Antecedentes: Los estudios que recogen datos sobre comorbilidades que empeoran la gravedad de la anafilaxia, carecen de un acercamiento exhaustivo.

Objetivo: Usando la puntuación de Elixhauser (un sistema de puntuación asociado con mayor estancia hospitalaria, mayor gasto hospitalario y muerte), establecimos que comorbilidades fueron asociadas con anafilaxia grave.

Métodos: Usamos para el estudio la base de datos de altas hospitalarias del Ministerio Español de Sanidad, entre 1997 a 2011. Se obtuvo varios modelos de regresión logística, en las cuales las variables dependientes fueron desenlaces relacionados con eventos asociados habitualmente a una gran gravedad de los episodios (muerte, parada cardio-respiratoria, necesidad de uso de ventilación mecánica invasiva o medicamentos vaso-presores, ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos y duración de la estancia) y las variables independientes fueron las 30 comorbilidades que comprenden la puntuación Elixhauser, junto con edad, sexo y las grandes causas de anafilaxia.

Resultados: Encontramos que un mayor riesgo para anafilaxia grave estuvo asociado (3 o más regresiones logísticas con significación estadística) con una edad de más de 50 años, o haber experimentado arritmias cardíacas, alteraciones de la coagulación, desbalance hidro-electrolítico, enfermedad pulmonar crónica o anafilaxia por *Echinococcus*. Así mismo, en un análisis ajustado, una puntuación mayor del sistema Elixhauser se asoció con la mayoría de las variables de desenlace usadas para analizar la gravedad de la anafilaxia.

Conclusiones: Enfermedades cardio-vasculares y respiratorias incrementan la gravedad de la anafilaxia y un mal estado de salud (representado por mayores puntuaciones del Sistema de puntuación de Elixhauser) se asocian con mayor gravedad de la anafilaxia.

Palabras clave: Gravedad. Anafilaxia. Comorbilidades. Puntuación Elixhauser. Cardio-vascular. Respiratorias. Enfermedades.

Introduction

The severity of anaphylaxis can be classed as moderate (dyspnea, stridor, wheeze, vomiting, dizziness, chest or throat tightness, and abdominal pain), very severe (hypoxia, hypotension, and neurologic involvement) [1], and fatal [2-4]. The classic risk factors for more severe anaphylaxis are older age, cardiovascular and respiratory disease, antihypertensive drugs (principally β -blockers and ACE inhibitors), drugs, venom, and uncontrolled asthma [4-10].

Publications on the risk factors associated with the most severe presentations of anaphylaxis focus only partially on specific factors (eg, the importance of respiratory disease) [9], results are inconsistent (eg, aggravation of anaphylaxis by β -blockers, differences with respect to the most severe type of anaphylaxis) [5-8], or the principal outcome measures are different (eg, admissions for anaphylaxis, need for mechanical ventilation) [4-10].

We studied a cohort of patients with anaphylaxis admitted to hospitals of the Spanish National Health System from 1997 to 2011 to evaluate the risk factors associated with poor outcome. Our comprehensive approach was based on the severe chronic comorbidities in the Elixhauser score [11]. The score uses 30 different comorbidities from different groups of diseases, as follows: cardiovascular system (6), neurologic diseases (2), pulmonary diseases (1), endocrine and nutritional diseases (5), kidney failure (1), digestive diseases (2), HIV infection (1), cancer (3), connective tissue diseases (1), hematologic diseases (3), fluid-electrolyte imbalance (1), substance abuse (2), and psychiatric diseases (2). In addition, comorbidities associated with the principal diagnosis of an admission and acute comorbidities (pneumonia, pleural effusion, urinary tract infection, cardiac arrest, cardiogenic shock, and respiratory failure) are excluded. The Elixhauser score has been found to be significantly associated with substantial increases in length of stay, hospital charges, and mortality both for heterogeneous and for homogeneous disease groups [11].

Methods

Design and Selection of Cases

The study was carried out using the Spanish Minimum Basic Data Set (MBDS), which is a database created by the Spanish Ministry of Health to collect standardized information on hospital discharges in Spain. The database uses the codes of the Spanish version of the *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM)* [12] and covers 98% of public hospitals in Spain and many private hospitals [12]. The study was performed using data from the MBDS between 1997 and 2011.

We chose a retrospective observational cohort design. Possible cases of anaphylaxis were based only on the principal diagnosis: thus, the most probable cause of admission was an anaphylaxis episode, and the remaining diagnoses were the comorbidities, which could worsen the anaphylaxis episode. Using all discharge diagnoses to identify anaphylaxis meant that comorbidities could have been associated with

an admission diagnosis other than anaphylaxis. We used 2 strategies to select cases of anaphylaxis, as described elsewhere (Table 1). First, we chose *ICD-9-CM* codes that were specifically associated with anaphylaxis and causes of anaphylaxis. In addition, following a strategy adapted from Harduar-Murano et al [13], we used codes related to the causes of anaphylaxis and symptoms or signs of organs or systems whose combination led us to select episodes that fulfilled the criteria for the definition of anaphylaxis of the NIAID-FAAN Symposium (National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network) [14] (Table 1).

We assessed the severity of anaphylaxis episodes using *ICD-9-CM* codes related to infusion of vasopressor drugs (00.17), invasive mechanical ventilation (96.70 to 96.72), and cardiorespiratory arrest (427.5). We also considered death, admission to the intensive care unit, and length of stay. Likewise, the comorbidities studied were chosen from the list of comorbidities used to calculate the Elixhauser score [11,15], and the *ICD-9-CM* codes that represent them were those proposed by the Agency for Healthcare Research and Quality (version 3.5) [16].

This study was approved by the Ethics Committee for Medical Research of Hospital Universitario Fundación Alcorcón (number 16/05).

Statistical Analysis

Given the nonparametric distribution of the variables, values are expressed as the mean, median, and interquartile range.

We constructed several logistic regression models (binomial and ordered according to the type of variable), where the dependent variable was the indicator of severity and the covariates the comorbidities comprising the Elixhauser score [11], major causes of anaphylaxis, sex, and age group. We used a modified version of the Elixhauser score [15] and not its individual diseases as the covariate in another cluster of logistic regression models adjusted for cardiac and respiratory diseases, cause of anaphylaxis, sex, and age in order to ascertain whether comorbidities other than cardiac and respiratory diseases increase the severity of anaphylaxis.

We calculated C statistics to assess the discriminatory power of each model [17] and measured the calibration of the models using the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test [15,18].

The Elixhauser score was originally designed for discharged patients ≥ 18 years. However, given that our study population comprised patients of all ages, we assessed the discriminatory power of this score in patients older and younger than 18 years for the various outcomes of the study. We also carried out a factor analysis to assess the homogeneity of variables associated with severity and the underlying structure of the data.

The power of the study varied with the number of positive results for each independent variable studied: for variables with only 100 cases or similar, with a type I α error of 0.05, the study had a power close to or higher than 80% if the odds ratios were at least 1.75 and the risk factor studied appeared in at least in 20% of the controls. Such was the

Table 1. ICD-9-CM Codes Used to Select Admissions for Anaphylaxis

ICD-9-CM Code	Description of ICD-9-CM Code
SPECIFIC CODES FOR ANAPHYLAXIS AND FOR CAUSES OF ANAPHYLAXIS	
122	Echinococcosis
127.1	Anisakiasis
989.5	Venom
989.82	Toxic effect of latex
478.6 or 478.25	Laryngeal or naso-pharyngeal edema
995.6	Anaphylactic shock due to adverse food reaction
995.7	Other adverse food reactions, not otherwise classified
995.0	Unspecified anaphylactic shock
995.1	Angioneurotic edema
995.2	An unspecified adverse effect caused by the correct administration of a drug or medicinal or biologic substance
995.3	Unspecified allergic reactions
999.4	Anaphylactic shock due to serum
995.4	Shock due to anesthetic drugs
E905	Venomous animals and plants as the cause of poisoning and toxic reactions
E930 to E949	Drugs and biologic substances which cause adverse effects when used as therapy
SIGNS AND SYMPTOMS INCLUDED IN THE DEFINITION OF ANAPHYLAXIS OF THE NIAID-FAAN CONSENSUS	
Respiratory Involvement	
518.81	Acute respiratory episode
518.82	Other respiratory insufficiency, not otherwise classified concepts
786.00 to 786.09	Dyspnea and respiratory alterations
786.1	Stridor
493.0	Extrinsic asthma
493.9	Unspecified asthma
493.8	Other types of asthma
477.0 to 477.9	Allergic rhinitis
Decreased Arterial Tension	
458, 458.0, 458.2, 458.8, 458.9	Hypotension
Gastrointestinal Involvement	
558.3	Allergic gastroenteritis or colitis
787.0*	Nausea or vomiting
787.4	Visible peristalsis
787.5	Abnormal bowel sounds
787.6	Fecal incontinence
789.0	Abdominal pain
Mucosa and Skin Involvement	
2.73	Conjunctival edema
374.82	Eyelid edema
478.6	Laryngeal edema
478.25	Nasopharyngeal or pharyngeal edema
782.62	Flush
708	Urticaria
698.1, 698.8, 698.9	Pruritus

Abbreviations: ICD-9-CM, *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification*; NIAID-FAAN, National Institute of Allergy and Infectious Disease and the Food Allergy and Anaphylaxis Network.

case for cardiac arrest, discharge from the intensive care unit, and administration of vasopressor drugs. In the case of independent variables, again with a type I α error of 0.05, a population of 300-400 cases (for example, patients undergoing

invasive mechanical ventilation and patients with the longest stays in the hospital) gave a power of 80% or nearly 80% when the odds ratios were 1.5 and the risk factor studied appeared in at least 20% of the controls.

Table 2. Crude and Adjusted Analysis of Comorbidities (Logistic Regression) Associated With Invasive Mechanical Ventilation (IMV) in Patients Admitted to Spanish Hospitals With Anaphylaxis

Covariates	Cases		Not Cases		Crude Analysis			Adjusted Analysis			
	IMV Yes	IMV No	IMV Yes	IMV No	Crude Odds Ratio	95%CI, Lower Limit	95%CI, Upper Limit	P	Adjusted Odds Ratio	95%CI, Lower Limit	95%CI, Upper Limit
Food anaphylaxis	66	1462	252	3481	0.62	0.46	0.83	<.001	3.67	0.54	25.01
Drug anaphylaxis	161	1890	157	3053	1.66	1.31	2.09	<.001	3.94	0.59	26.11
<i>Echinococcus</i> anaphylaxis	3	16	315	4927	2.93	0.54	10.32	.07	6.70	1.12	40.11
Congestive heart failure	14	304	91	4852	2.46	1.28	4.40	.02	1.67	0.89	3.16
Cardiac arrhythmias	53	265	416	4527	2.18	1.56	2.99	<.001	1.60	1.14	2.26
Pulmonary circulation disorders	5	37	313	4906	2.12	0.65	5.45	.11	1.16	0.43	3.12
Other neurologic diseases	11	89	307	4854	1.95	0.93	3.72	.04	1.56	0.80	3.04
Chronic pulmonary disease	112	818	206	4125	2.74	2.13	3.51	<.001	2.57	2.00	3.32
Obesity	25	247	293	4696	1.62	1.01	2.50	.03	1.24	0.79	1.96
Coagulation disorders	14	38	304	4905	5.94	2.94	11.36	<.001	5.27	2.69	10.34
Weight loss	2	6	316	4937	5.21	0.51	29.26	.02	7.17	1.29	40.03
Fluid-electrolyte imbalance	24	128	294	4815	3.07	1.87	4.86	<.001	2.25	1.38	3.67
Alcohol abuse	21	129	297	4814	2.64	1.56	4.28	<.001	1.91	1.13	3.23
Drug abuse	8	25	310	4918	5.08	1.96	11.72	<.001	3.48	1.45	8.38
Psychosis	4	22	314	4921	2.85	0.71	8.46	.05	2.27	0.74	6.96
0 to 4 y	3	573									
5 to 9 y	6	281			4	1.01	16.50	.0326	3.34	0.82	13.58
10 to 14 y	3	228			3	0.50	12.57	.2452	2.03	0.40	10.22
15 to 49 y	108	1439			14	4.49	45.78	<.001	10.89	3.39	35.00
50 to 74 y	152	1836			16	4.98	50.23	<.001	11.42	3.52	37.00
≥75 y	46	586			15	4.55	49.36	<.001	8.87	2.63	29.99

Table 3. Crude and Adjusted Analysis of Comorbidities (Logistic Regression) Associated With Vasopressor Drugs in Patients Admitted to Spanish Hospitals With Anaphylaxis

Covariates	Cases		Not Cases		Crude Analysis			Adjusted Analysis			
	Vasopressor Use Yes	Vasopressor Use No	Vasopressor Use Yes	Vasopressor Use No	Crude Odds Ratio	95%CI, Lower Limit	95%CI, Upper Limit	Adjusted Odds Ratio	P	95%CI, Lower Limit	95%CI, Upper Limit
Drug anaphylaxis	33	2018	33	3177	1.57	0.94	2.64	7244.90	.99	0.00	
<i>Echinococcus</i> anaphylaxis	0	19	66	5176	0.00	0.00	15.98	1.00	.63		
Congestive heart failure	3	102	63	5093	2.38	0.47	7.47	1.33	.68	0.35	5.04
Cardiac arrhythmias	9	460	57	4735	1.63	0.70	3.33	1.43	.39	0.64	3.19
Valvular cardiac disease	4	103	62	5092	3.19	0.83	8.83	2.82	.08	0.88	9.02
Chronic pulmonary disease	8	922	58	4273	0.64	0.26	1.35	0.69	.33	0.32	1.47
Rheumatic arthritis/collagen vascular diseases	3	32	63	5163	7.68	1.47	2.55	9.82	.001	2.63	36.72
Fluid-electrolyte imbalance	3	149	63	5046	1.61	0.32	5.02	1.21	.77	0.35	4.14
0 to 4 y	11	565									
5 to 9 y	4	283			0.73	0.23	2.30	0.73	.59	0.23	2.33
10 to 14 y	4	227			0.91	0.29	2.87	0.89	.84	0.27	2.89
15 to 49 y	15	1532			0.50	0.23	1.10	0.40	.04	0.17	0.97
50 to 74 y	19	1969			0.50	0.23	1.05	0.27	.007	0.10	0.70
≥75 years	13	619			1.08	0.48	2.43	0.47	.18	0.16	1.43

Table 4. Crude and Adjusted Analyses of Comorbidities (Logistic Regression) Associated With Admission to the Intensive Care Unit (ICU)

Covariates	Cases		Non Cases		Not Cases	Crude Analysis			Adjusted analysis			
	Admitted to ICU	Not Admitted to ICU	Admitted to ICU	Not Admitted to ICU		Crude Odds Ratio	95%CI, Lower Limit	95%CI, Upper Limit	P	Adjusted Odds Ratio	95%CI, Lower Limit	95%CI, Upper Limit
Food anaphylaxis	23	1505	84	3649	3649	0.66	0.40	1.07	.08	0.25	0.00	88.57
Drug anaphylaxis	55	1996	52	3158	3158	1.67	1.12	2.50	.01	0.30	0.00	106.79
<i>Echinococcus</i> anaphylaxis	0	19	107	5135	5135	0.00	0.00	9.75	.53	1.00		
Congestive heart failure	4	101	103	5053	5053	1.94	0.51	5.28	.19	0.86	0.28	2.67
Cardiac arrhythmias	20	449	87	4705	4705	2.41	1.39	4.00	.0003	1.80	1.04	3.12
Pulmonary circulation disorders	4	38	103	5116	5116	5.23	1.33	14.91	.0006	4.85	1.51	1.56
Arterial hypertension	39	1140	68	4014	4014	2.02	1.32	3.06	.0004	2.14	1.32	3.49
Chronic pulmonary disease	25	905	82	4249	4249	1.43	0.87	2.28	.12	1.31	0.81	2.10
Rheumatic arthritis/collagen vascular diseases	3	22	104	5122	5122	4.62	0.89	15.12	.006	3.74	1.02	13.69
Coagulation disorders	6	46	101	5108	5108	6.60	2.25	15.95	<.0001	4.24	1.59	11.32
Fluid-electrolyte imbalance	15	137	92	5017	5017	5.97	3.13	10.70	<.0001	4.39	2.34	8.24
0 to 4 y	1	575										
5 to 9 y	7	280				14.38	1.73	119.11	.001	13.31	1.61	109.73
10 to 14 y	2	229				5.02	0.45	55.91	.14	4.41	0.39	49.57
15 to 49 y	32	1515				12.11	1.65	89.54	.002	9.91	1.32	74.62
50 to 74 y	49	1939				14.53	1.99	106.00	<.001	8.14	1.06	62.48
≥75 y	16	616				14.94	1.95	114.23	.005	6.43	0.79	52.65

Table 5. Crude and Adjusted Analysis of Comorbidities (Logistic Regression) in Patients With Cardiac Arrest

Covariates	Cases		Not Cases		Cases		Not Cases		Crude Analysis			Adjusted Analysis				
	Cardiac Arrest Yes	Cardiac Arrest No	Crude Odds Ratio	95%CI, Lower Limit	95%CI, Upper Limit	P	Adjusted Odds Ratio	P>z	95%CI, Lower Limit	95%CI, Upper Limit						
Food anaphylaxis	19	1509	117	3616					0.39	0.23	0.64	<.001	0.29	.76	0.00	708.74
Drug anaphylaxis	71	1980	65	1345					0.42	0.18	0.60	.001	0.39	.81	0.00	920.52
<i>Echinococcus</i> anaphylaxis	0	19	136	5106					0.00	0.00	7.62	.48	1.00			
Congestive heart failure	2	103	134	5022					0.73	0.09	2.75	.66	0.39	.21	0.09	1.68
Cardiac arrhythmias	28	441	108	4684					2.75	1.73	4.26	<.001	2.35	<.001	1.47	3.75
Pulmonary circulation disorders	2	40	134	5085					1.90	0.22	7.45	.374	1.24	.78	0.28	5.54
Other neurologic diseases	6	94	130	5031					2.47	0.87	5.72	.030	2.19	.08	0.90	5.34
Chronic pulmonary disease	49	881	87	4244					2.71	1.86	3.93	<.001	2.45	<.001	1.68	3.57
Solid tumor without metastasis	20	220	116	4905					3.84	2.22	6.35	<.001	2.85	.001	1.54	5.28
Coagulation disorder	3	49	133	5076					2.34	0.46	7.39	.15	1.77	.37	0.51	6.17
Fluid-electrolyte imbalance	9	143	127	4982					2.47	1.08	4.97	.009	2.07	.06	0.98	4.34
5 to 9 y	3	284							3.15	0.63	58.97	.08	4.86	.17	0.50	47.13
10 to 14 y	0	231							0.40			.53	1.00			
15 to 49 y	30	1517							9.09	1.54	83.97	.0023	7.45	.051	0.99	55.97
50 to 74 y	83	1905							22.56	3.45	18.20	<.001	14.89	.009	1.99	111.37
≥75 y	19	613							14.84	2.35	13.54	<.001	9.71	.03	1.23	76.85

Table 6. Crude and Adjusted Analysis of Comorbidities (Logistic Regression) Involved in Deaths

Covariates	Cases		Not Cases		Cases	Not Cases		Crude Analysis			Adjusted Analysis		
	Deaths Yes	Deaths No	Deaths Yes	Deaths No		Crude Odds Ratio	95%CI, Lower Limit	95%CI, Upper Limit	P	Adjusted Odds Ratio	P>z	95%CI, Lower Limit	95%CI, Upper Limit
Food anaphylaxis	13	1515	103	3630	0.30	0.16	0.54	<.001	2.44	.54	0.14	43.59	
Drug anaphylaxis	55	1996	3149	314	1.42	0.97	2.09	.06	3.39	.39	0.21	55.76	
<i>Echinococcus</i> anaphylaxis	2	17	114	5128	5.29	0.59	22.70	.01	12.72	.03	1.22	132.30	
Unknown cause of anaphylaxis	46	1565	70	3580	1.50	1.01	2.22	.03	5.41	.24	0.32	92.53	
Congestive heart failure	6	99	110	5046	2.78	0.97	6.46	.01	1.00	.99	0.38	2.61	
Cardiac arrhythmias	28	441	88	4704	3.39	2.11	5.31	<.001	2.20	.002	1.34	3.61	
Pulmonary circulation disorders	4	38	112	5107	4.80	1.22	13.66	.01	3.29	.048	1.01	10.70	
Other neurologic diseases	12	88	104	5057	6.63	3.20	1.26	<.001	6.01	<.001	2.99	12.06	
Chronic pulmonary disease	26	904	90	4241	1.36	0.84	2.13	.18	1.13	.62	0.70	1.82	
Obesity	1	271	115	4874	0.16	0.00	0.90	.03	0.15	.06	0.02	1.11	
Coagulation disorder	11	41	105	5104	13.04	5.87	2.67	<.001	7.21	<.001	3.22	16.11	
Fluid-electrolyte imbalance	20	132	96	5013	7.91	4.48	13.37	<.001	5.75	<.001	3.21	10.29	
0 to 4 y	1	575			4.04	0.36	44.84	.22	3.39	.33	0.30	38.64	
5 to 9 y	2	285			5.02	0.45	55.91	.14	3.29	.34	0.28	38.69	
10 to 14 y	2	229			7.91	1.06	59.15	.02	5.42	.11	0.70	42.01	
15 to 49 y	21	1526			17.28	2.37	125.80	<.001	12.52	.02	1.63	95.88	
50 to 74 y	58	1930			30.67	4.08	230.54	<.001	17.45	.007	2.20	138.54	
≥75 y	32	600											

Table 7. Crude and Adjusted Analysis of Length of Stay in Patients Admitted Owing to Anaphylaxis^a

Covariate	Length of Stay (Not Adjusted)						Length of Stay (Not Adjusted)						
	Frequency	Mean	Median	IQR	P	Frequency	Mean	Median	IQR	Odds Ratio	P>z	95%CI, Lower Limit	95%CI, Upper Limit
Food anaphylaxis	1528	2.96	2	2	<.001	3733	5.12	3	5	0.71	.43	0.22	2.30
Drug anaphylaxis	2051	5.38	3	5	<.001	3210	3.93	2	3	1.05	.93	0.33	3.35
<i>Echinococcus</i> anaphylaxis	19	13.68	11	17	<.001	5242	4.46	2	4	11.56	<.001	3.17	4.21
Congestive heart failure	105	8.75	7	9	<.001	5156	4.41	2	4	1.95	.001	1.33	2.85
Cardiac arrhythmias	469	7.26	5	7	<.001	4792	4.22	2	4	1.81	<.001	1.50	2.18
Valvular cardiac disease	107	7.60	6	8	<.001	5154	4.43	2	4	1.49	.04	1.02	2.18
Pulmonary circulation disorders	42	11.07	7.5	8	<.001	5219	4.44	2	4	1.73	.06	0.96	3.10
Peripheral vascular disorders	89	6.56	5	6	<.001	5172	4.46	2	4	1.43	.08	0.96	2.11
Paralysis	45	7.80	4	6	<.001	5216	4.46	2	4	2.15	.004	1.27	3.64
Other neurologic diseases	100	7.59	5	5	<.001	5161	4.43	2	4	2.20	<.001	1.53	3.17
Chronic pulmonary disease	930	5.27	3	4	<.001	4331	4.33	2	4	1.47	<.001	1.28	1.68
Uncomplicated diabetes	453	6.57	4	5	<.001	4808	4.30	2	4	1.19	.07	0.99	1.44
Complicated diabetes	103	8.60	5	7	<.001	5158	4.41	2	4	1.56	.02	1.08	2.26
Renal failure	139	10.71	5	9	<.001	5122	4.32	2	4	1.47	.02	1.06	2.06
Liver disease	103	5.59	4	5	<.001	5158	4.47	2	4	1.43	.053	1.00	2.06
Lymphoma	30	8.87	7	9	<.001	5231	4.47	2.00	4	3.94	<.001	1.98	7.84
Obesity	272	5.73	4	6	<.001	4989	4.43	2	4	1.76	<.001	1.40	2.21
Coagulation disorder	52	8.44	5.5	10.5	<.001	5209	4.45	2	4	2.09	.01	1.19	3.67
Weight loss	8	10.13	8	12.5	.03	5253	4.48	2	4	5.47	.01	1.43	20.91
Fluid-electrolyte imbalance	152	7.92	4	8	<.001	5109	4.39	2	4	1.70	.0010	1.24	2.32
Blood loss anemia	17	10.06	8	10	<.001	5244	4.47	2	4	3.97	.003	1.60	9.87
Iron deficiency anemia	107	8.29	5	8	<.001	5154	4.41	2	4	2.69	<.001	1.86	3.88
0 to 4 y	576	2.23	1	1	<.001								
5 to 9 y	287	1.86	1	1						0.66	.0140	0.47	0.92
10 to 14 y	231	2.10	1	1						0.67	.0270	0.47	0.96
15 to 49 y	2	3.77	2	3						1.50	.0000	1.20	1.87
50 to 74 y	2	5.68	3	5						2.33	.0000	1.85	29.32
≥75 y	632	6.68	5	7						3.06	.0000	2.33	4.02

^aUnivariate analysis for all items made with a 2-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test, except for age, which was analyzed using the Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test. The multivariate analysis was performed using ordered logistic regression in which the dependent variable was length of stay quintiles.

Table 9. Percentage of Different Illnesses Included in the Most Relevant Groups of Diseases of the Elixhauser Score in Our Study. Only Individual Illnesses With Higher Percentages Are Shown

Arrhythmias	No.	%	Chronic Cardiac Failure	No.	%	Chronic Pulmonary Diseases	No.	%	Pulmonary Circulation Disorders	No.	%	Coagulation Disorders	No.	%	Fluid-Electrolyte Imbalance	No.	%
Chronic cardiac failure	45	9.59%	Arrhythmias	45	42.86%	Asthma	396	42.58%	Unspecified Other chronic cardiopulmonary disease	9	21.43%	Other congenital coagulation disorders	2	3.85%	Hyperosmolarity and hyponatremia	4	2.63%
Left bundle branch hemiblock	13	2.77%	Chronic cardio- pulmonary disease with pulmonary hypertension	6	5.71%	Chronic obstructive pulmonary disease	211	22.69%	Other cardiopulmonary disease	9	21.43%	Defibrination syndrome	9	17.31%	Hypo- osmolarity and hyponatremia	13	8.55%
Other left bundle branch block	21	4.48%	Cardio- myopathy	8	7.62%	Chronic respiratory failure	17	1.83%	Chronic cardio- pulmonary disease with pulmonary hypertension	33	78.57%	Acquired deficit of coagulation factors	3	5.77%	Acidosis	88	57.89%
Right bundle branch block	43	9.17%	Ischemic heart disease	22	20.95%	Chronic and acute respiratory failure	12	1.29%	Other unspecified coagulation disorders	13	25.00%	Mixed acid-based disorder	5	3.29%			
Other heart block	87	18.55%	Atrial fibrillation	36	14.29%				Other qualitative platelet disorders	2	3.85%	Hyperkalemia	9	5.92%			
Ventricular fibrillation	12	2.56%	Any cardiac block	3	14.29%				Allergic purpura	5	9.62%	Hypokalemia	36	23.68%			
Atrial flutter	16	3.41%							Unspecified thrombocytopenia	4	7.69%	Other hyper or hypo-osmolar disorders	5	3.29%			
Atrial fibrillation	252	53.73%															
Rhythm disorder (coronary sinus ectopic nodal), or wandering pacemaker	68	14.50%															
Placement of pacemaker	40	8.53%															

Results

Based on the aforementioned criteria for the study period (1997 to 2011), we identified 5261 admissions in which the principal diagnosis was anaphylaxis. Of these, 53.75% involved males, with a median (IQR) age of 49 years (43 years).

Tables 2 to 7 show the crude and adjusted analyses. In general, patients with a specific characteristic (eg, use of invasive mechanical ventilation, vasopressor drugs) tended to have more comorbidities (cardiovascular, respiratory, and other diseases) in the corresponding crude analysis.

In the analysis of therapeutic management as proxies of a severe episode of anaphylaxis, admission to the intensive care unit and need for invasive mechanical ventilation (Tables 2 and 4) were more frequent in patients aged >15 years. Vasopressor drugs (Table 3) were used less frequently by patients aged 15 to 74 years. However, higher comorbidity was observed mainly in patients who needed mechanical ventilation. These patients more frequently had arrhythmias, chronic respiratory disease, coagulation disorders, weight loss and fluid-electrolyte imbalance. Invasive mechanical ventilation was more likely in *Echinococcus* anaphylaxis (Table 2). In patients admitted to the intensive care unit (Table 4), the most likely conditions were arrhythmias, arterial hypertension, pulmonary circulation disorders, coagulation disorders, and fluid-electrolyte imbalance. The C-statistic for the 3 items was 0.70 to 0.73, with good calibration for the 3 items ($P=.59$ for mechanical ventilation, $P=.45$ for admission to the intensive care unit, and $P=.34$ for use of vasopressor drugs).

Associated conditions were less common in the case of cardiac arrest and death due to anaphylaxis (Tables 5 and 6). Arrhythmias and age older than 50 years were common risk factors for cardiac arrest or death. In the case of cardiac arrest, other associated risk factors included chronic pulmonary diseases and age 15 to 49 years (Table 5). On the other hand, pulmonary circulatory disorders, coagulation disorders, and fluid-electrolyte imbalance were associated with a higher risk of death from anaphylaxis (Table 6). Likewise, the risk of death from *Echinococcus* anaphylaxis was higher than the risk of death from the remaining causes of anaphylaxis. For both outcomes, the C-statistic was higher than the remaining outcomes in this study (cardiac arrest, 0.77 [95% CI, 0.75-0.77]; death, 0.82 [95% CI, 0.80-0.83]). Good calibration was noted for cardiac arrest ($P=.59$), but not for death ($P=.03$).

Finally, we found that many comorbidities were associated with longer stay, namely, heart diseases (including congestive heart failure) and pulmonary disorders (chronic pulmonary diseases, pulmonary circulation disorders [in this case the difference was almost significant]) (Table 7). Finally, patients with anaphylaxis due to *Echinococcus* had longer stays than all other patients admitted with anaphylaxis.

Table 8 summarizes the odds ratios of the main risk factors for severity of anaphylaxis crossed with the outcomes of the study.

Sensitivity Study

We found that discrimination was almost always better in patients aged <18 years than in older patients and in the total

group, except for length of stay, where the discrimination of the model was better for the whole group (data not shown).

Study of Comorbidities Other Than Respiratory and Cardiovascular Diseases

In the adjusted logistic regression models, the Elixhauser score modified by van Walraven [15] increased severity of anaphylaxis, as ascertained using the outcomes investigated in this study (mechanical ventilation, OR, 1.02 [95%CI, 0.99-1.05]; cardiac arrest, OR, 1.07 [95%CI, 1.03-1.15]; death, OR, 1.10 [95%CI, 1.06-1.14]; admission to the intensive care unit, OR, 1.06 [95%CI, 1.02-1.10]; vasopressor drugs, OR, 1.06 [95%CI, 1.00-1.03]; and length of stay [quintiles] OR, 1.02 [95%CI, 1.00-1.05]).

Frequency of Illnesses From the Code Groups That Are Commonly Considered Risk Factors for Severe Anaphylaxis

Finally, in the group of comorbidities with a ≥ 3 -fold greater statistical significance in the logistic regression models (arrhythmias, fluid-electrolyte imbalance, coagulation disorders, chronic pulmonary diseases, and pulmonary circulation disorders [in which the difference in length of stay was almost statistically significant]), we assessed the frequency of the various diseases belonging to each of the groups. The results are shown in Table 9.

In the case of arrhythmias, 9.6% of patients had chronic heart failure. In the case of chronic heart failure, 42.8% of patients had arrhythmias. Arrhythmias and congestive heart failure had different distributions ($P<.001$).

When we analyzed asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) after adjustment for age, gender, and the remaining diseases in the Elixhauser score, we found that both were associated with invasive mechanical ventilation (asthma, OR, 2.23; 95%CI, 1.55-3.22; COPD, OR, 1.58; 95%CI, 1.13-2.19), whereas only COPD was associated with cardiac arrest (OR, 2.00; 95%CI, 1.26-3.19), and longer stay (quintiles) (OR, 1.33; 95%CI, 1.11-1.59).

Correlation Between Outcomes

We analyzed correlations between the dependent variables. Factor analysis revealed 3 components that accounted for 20% of variance. Almost all variables were involved in the first component, except the use of vasopressor drugs. This component can be interpreted as the component related to severity of anaphylaxis. The second component was length of stay, and the third component use of vasopressor drugs by patients with less severe conditions.

Discussion

Based on the registry of patients admitted to the Spanish Hospital System between 1997 and 2011 and various indicators of severe anaphylaxis, we found that a higher risk of severe anaphylaxis was associated (≥ 3 logistic regressions) with age >50 years, history of cardiac arrhythmia, coagulation disorders, fluid-electrolyte imbalance, chronic pulmonary

disease, anaphylaxis caused by *Echinococcus*, and pulmonary circulation disorders (in this case the difference in length of stay was almost statistically significant).

We chose the illnesses listed in the Elixhauser score [11] to create a comprehensive list of diseases that would enable us to assess whether comorbidities other than cardiac and respiratory diseases increased the severity of anaphylaxis. In our study, comorbidity was defined according to Elixhauser et al [11] "as a clinical condition that exists before a patient's admission to the hospital and is not related to the main reason for the hospitalization". For these authors, the first part of this definition is very difficult to confirm using clinical-administrative data, although the second part can be readily confirmed using administrative data.

The Elixhauser Score was validated in patients aged >18 years. However, in our study, almost 21% of admissions due to anaphylaxis involved patients aged <14 years. Although the Elixhauser score has also been used in the pediatric population [19,20], we performed a sensitivity analysis to ascertain the behavior of the logistic regression models of the different outcomes analyzed in patients older and younger than 18 years. Using the C statistic, we found that discrimination was better in patients aged <18 years than in patients aged >18 years and in the total group, except for length of stay.

For each group of diseases, when the probability of a specific outcome was high, the individual diseases were analyzed with the objective of determining whether the patient was more likely to have the comorbid condition before the episode of anaphylaxis or whether the comorbid condition developed during admission.

Cardiovascular diseases have traditionally been associated with a poorer clinical course of anaphylaxis. The presence of mast cells in the heart and the release of cardiotoxic mediators such as histamine, LTC₄, and platelet-activating factor [21], as well as the increase in mast cell counts in the coronary vessels of patients with ischemic heart disease, can render the heart incapable of overcoming the systemic and cardiac effects of anaphylaxis. In addition, the widespread concomitant use of β -blockers and ACE inhibitors in cardiovascular diseases [22,23] has been considered to cause more severe anaphylaxis in patients with heart disease [24]. Our literature review [5,6,24,25] revealed that several markers can be used to assess the severity of anaphylaxis and that not all markers of cardiovascular disease are associated with all severity markers.

The relationship between anaphylaxis and ischemic heart disease has been studied in depth [27]. However, based on our data, a logistic regression model adjusted for other cardiac comorbidities (cardiovascular diseases, diabetes, and respiratory, liver, and kidney diseases) showed that ischemic heart disease did not increase the probability of more severe anaphylaxis, using all the outcomes of our study as proxies of severity (data not shown). In addition, we found 12 cases of Prinzmetal angina or coronary vasospasm among all cases of anaphylaxis. These cases can be considered possible cases of Kounis syndrome. All cases had an associated diagnosis of ischemic heart disease, chronic heart failure, or arrhythmias. No patients died. One patient experienced cardiac arrest, and two-thirds were in the fourth and fifth quintiles for length of stay.

Arrhythmias were a significant variable in all of the severity outcomes analyzed, except for use of vasopressor drugs. Arrhythmias are associated with a worse course of anaphylaxis owing to mechanisms other than those involved in congestive heart failure, since the distribution of both variables differed. The appearance of heart block and arrhythmias may be related to myocardial hypoxia during anaphylaxis [24,26] or local secretion of noradrenaline from sympathetic nerve endings resulting from secretion of renin from mast cells and activation of the renin-angiotensin system [21]. The evidence presented above suggests that arrhythmias follow the onset of anaphylaxis.

We also found that chronic cardiopulmonary disorders with pulmonary hypertension were present in most of the 90% of cases of pulmonary circulation disorder, which in the adjusted multivariate analysis generated higher percentages of deaths, admissions to the intensive care unit, and longer hospital stays (in this case almost significant). The long progress of chronic pulmonary disease to pulmonary hypertension enables us to state that chronic cardiopulmonary disorders are previous to anaphylaxis episodes.

In our adjusted analysis, presence of asthma was associated with mechanical ventilation. COPD and all chronic pulmonary diseases were associated with invasive mechanical ventilation and an increased risk of cardiac arrest. Brown [5] observed that pre-existing lung disease was associated with an increased risk of hypoxia. In the study of Mulla and Simons [9], which was based on coded records of anaphylaxis admissions, an association was found between COPD and invasive mechanical ventilation and long hospital stay, between interstitial respiratory illnesses and invasive mechanical ventilation and death during admission, and between asthma and invasive mechanical ventilation.

Coagulation disorders and fluid-electrolyte imbalance also increased the severity of anaphylaxis episodes and were likely triggered by anaphylaxis episodes. The association between fluid-electrolyte imbalance and poorer prognosis is probably due to the severity of the anaphylaxis episode, since acidosis accounts for almost 60% of this item in the *ICD-9-CM*.

Individual coagulation disorders were very heterogeneous, and the only conditions with a notable percentage of cases were defibrination syndrome (17%), which includes disseminated intravascular coagulation, and other unspecific coagulation disorders (25%). Several studies have shown activation of clotting and clot lysis during severe anaphylaxis. The results of a murine study strongly suggest that disseminated intravascular coagulation occurs in systemic anaphylaxis and that platelet-activating factor is the main mediator responsible for the phenomenon [27]. Histamine induces tissue factor expression in human endothelial cells and vascular smooth muscle cells [28], leading to formation of thrombin. In 1980, Smith et al [29] reported that, of 3 patients experiencing anaphylactic shock during controlled hymenoptera challenges, 2 had decreased levels of factors V and VIII, fibrinogen, and high-molecular-weight kininogen [29].

In their study based on 2 databases covering a population with employer-sponsored health insurance and individuals aged ≥ 65 years, Clark et al [6] found that patients with more severe anaphylaxis (leading to admission) had a higher

Charlson-Deyo score (modified Charlson comorbidity index) [30,31], a higher number of laboratory/radiology tests performed during the year before admission, or a visit to the emergency department or admission (any cause) during the previous year. Both these findings and ours suggest that more severe anaphylaxis episodes were associated with more severe previous comorbidity.

Markers of severity of anaphylaxis tended to be more frequent in older patients (≥ 50 years). Consequently, the severity of anaphylaxis in older and elderly patients is due not only to the more marked presence of cardiorespiratory diseases or more frequent comorbidity, but also to other age-related factors. Several authors have also reported that older age is an independent risk factor that increases severity of anaphylaxis in their adjusted models [4-7]. One possible explanation for age as an independent risk factor is that the effects of comorbid conditions are more marked in older patients. However, in our study, the interaction between age and respiratory and cardiovascular diseases was not statistically significant (data not shown).

Except for *Echinococcus* anaphylaxis, our adjusted multivariate analysis did not reveal a major cause of anaphylaxis (eg, food, drugs) that had a higher risk of being associated with a worse course of anaphylaxis. Severe or recurrent anaphylaxis due to *Echinococcus* can occur if fluid from a cyst is released into a host who has developed IgE from a previous leakage [32,33]. Anaphylaxis complicates 10% of all intraperitoneal ruptures of cysts [34] and is responsible for 20% of sudden deaths occurring in echinococcosis [32,33]. In our literature review, we were unable to find an explanation for the severity of anaphylaxis in these patients. We can speculate that the sudden and marked presence of *Echinococcus* antigens in the body increases the severity of anaphylaxis, in much the same way as an intravenous medication does in drug anaphylaxis [35]. It is also possible that other mechanisms of death, such as shock secondary to a severe inflammatory response on peritoneal surfaces, can also play a role in increased severity of anaphylaxis.

It is important to ask whether our findings among hospitalized patients can be extrapolated to the general population. In the strictest sense, we can only state that among patients admitted to hospital, older patients seem to experience more severe anaphylaxis, a finding that has been reported in other studies of mortality and severity of anaphylaxis in various clinical settings (not only in patients admitted to hospital).

In extremely severe cases (fatal cases), the risk factors associated with fatal anaphylaxis include upright posture, uncontrolled asthma, tree nuts, male sex, drug anaphylaxis, African-American ethnicity, and, mainly, older age likely combined with multiple comorbidities [36,37]. In older patients, this risk has traditionally been explained as a reduced capacity to tolerate the effects of hypoxia, hypotension, and arrhythmia. In our study, age older than 50 years, *Echinococcus* anaphylaxis, and pulmonary circulatory disorders may have contributed to fatal anaphylaxis, whereas arrhythmias, coagulation disorders, and fluid-electrolyte imbalance were probably complications of anaphylaxis that led to death.

In addition to the limitations of secondary clinical-administrative data based on the *ICD-9-CM* coding used in

epidemiologic studies of anaphylaxis (intermediate positive predictive value and low internal validity) [38] and the limitations of the Elixhauser score (underrecording of relevant items, accuracy of secondary diagnosis, coding errors, and potential financial pressure to capture better remunerated comorbidities) [11], the large number of outcomes used to identify the most severe episodes reported makes it difficult to compare our findings with those from other studies. On the other hand, patients with anaphylaxis managed in the intensive care unit in the database used in this study did not represent all the patients who were attended in this setting during the study period, but only the patients who were discharged from the intensive care unit. Significant results from the smallest age groups related to some of the outcomes (length of stay, use of vasopressor drugs) may be inconsistent given the lower number of patients who had or experienced these outcomes in these age groups.

We provide a comprehensive assessment of the main chronic diseases that can aggravate an anaphylaxis episode. Our findings suggest that respiratory and cardiovascular diseases, other comorbidities, and older age can increase the severity of anaphylaxis episodes. Finally, the severity of anaphylaxis may be associated with the severity of a previous illness.

Acknowledgments

The authors are grateful to the “Subdirección General del Instituto de Información Sanitaria” for providing the data on which this study is based.

Funding

The authors declare that no funding was received for the present study.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Previous Presentations

Risk factors associated with cardiac arrest and death in hospitalized patients due to anaphylaxis during the period 1998-2011. EAACI Congress 2016, Vienna, Austria, June 11-15, 2016.

Severity of anaphylaxis is associated to higher comorbidity. Analysis of hospitalized patients in Spain during 1998-2011. EAACI Congress 2016, Vienna, Austria, June 11-15, 2016.

References

1. Brown AF, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:861-6.
2. Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:285-90.
3. Pumphrey RS GM. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1018-9.
4. Summers C, Pumphrey RSH, Woods CN, McDowell GM, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors predicting anaphylaxis

- to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:631-8.
5. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:371-6.
 6. Clark S, Wei W, Rudders SA, Camargo Jr. CA. Risk factors for severe anaphylaxis in patients receiving anaphylaxis treatment in US emergency departments and hospitals. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:1125-30.
 7. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haerberli G, Hawranek T, Körner M, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wüthrich B. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase – a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1047-54.
 8. Lee S, Hess EP, Nestler DM, Bellamkonda Athmaram VR, Bellolio MF, Decker WW, Li JT, Hagan J B, Manivannan V, Vukov SC, Campbell RL. Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1103-8.
 9. Mulla ZD, Simons FE. Concomitant chronic pulmonary diseases and their association with hospital outcomes in patients with anaphylaxis and other allergic conditions: a cohort study. *BMJ Open.* 2013;3:10.1136/bmjopen-2013-003197.
 10. Nassiri M, Babina M, Dolle S, Edenharter G, Rueff F, Worm M. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:491-9.
 11. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care.* 1998;36:8-27.
 12. Ministerio de Sanidad y Consumo, International Classification of Diseases 9th Revision Clinical Modification; 2010. Available at: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/clasifEnferm/instrucNorma.htm>. Accessed March 22, 2011.
 13. Harduar-Morano L, Simon MR, Watkins S, Blackmore C. Algorithm for the diagnosis of anaphylaxis and its validation using population-based data on emergency department visits for anaphylaxis in Florida. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:98-104.e4.
 14. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA Jr, Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD Jr, Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – second National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:391-7.
 15. van Walraven C, Austin PC, Jennings A, Quan H, Forster AJ. A modification of the Elixhauser comorbidity measures into a point system for hospital death using administrative data. *Med Care.* 2009;47:626-33.
 16. ARHQ. ARHQ: creation of format library for comorbidity software (version 3.5). Available at: <http://www.hcupus.ahrq.gov/toolssoftware/comorbidity/comformat2005-010405.txt>. Accessed January 17, 2016.
 17. ahrq.gov/toolssoftware/comorbidity/comformat2005-010405.txt. Accessed January 17, 2016.
 18. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011;173(6):676-82.
 19. Pearson or Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test. *Stata Base Reference Manual, Release 14.* 14th ed. College Station: Stata Press Publication; 2015. p. 639-47.
 20. Bang JH, Hwang SH, Lee EJ, Kim Y. The predictability of claim-data-based comorbidity-adjusted models could be improved by using medication data. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2013;13:128. doi: 10.1186/1472-6947-13-128
 21. Yoshihara H, Yoneoka D. Incidental dural tear in spine surgery: analysis of a nationwide database. *Eur Spine J.* 2014;23:389-94.
 22. Triggiani M, Patella V, Staiano RI, Granata F, Marone G. Allergy and the cardiovascular system. *Clin Exp Immunol.* 2008;153 Suppl 1:7-11.
 23. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC, Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT, Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311(5):507-20.
 24. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, Hillis LD, Hiratzka LF, Rapaport E, Riegel BJ, Russell RO, Smith E Jr, Weaver WD. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1328-428.
 25. Lieberman P, Simons FE. Anaphylaxis and cardiovascular disease: therapeutic dilemmas. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:1288-95.
 26. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Elevated risk of anaphylactoid reaction from radiographic contrast media is associated with both beta-blocker exposure and cardiovascular disorders. *Arch Intern Med.* 1993;153:2033-40.
 27. Antman EM, Loscalzo J. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's. Principles of Internal Medicine.* 19th ed. New York: Mc Graw Hill Education; 2015. p. 1599-610.
 28. Choi IH, Ha TY, Lee DG, Park JS, Lee JH, Park YM, Lee HK. Occurrence of disseminated intravascular coagulation (DIC) in active systemic anaphylaxis: role of platelet-activating factor. *Clin Exp Immunol.* 1995;100:390-4.
 29. Steffel J, Akhmedov A, Greutert H, Luscher TF, Tanner FC. Histamine induces tissue factor expression: implications for acute coronary syndromes. *Circulation.* 2005;112:341-9.
 30. Smith PL, Kagey-Sobotka A, Bleecker ER, Traystman R, Kaplan AP, Gralnick H, Valentine MD, Permutt S, Lichtenstein LM. Physiologic manifestations of human anaphylaxis. *J Clin Invest.* 1980;66:1072-80.

31. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83.
32. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol.* 1992;45:613-9.
33. Minciullo PL, Cascio A, David A, Pernice LM, Calapai G, Gangemi S. Anaphylaxis caused by helminths: review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(11):1513-8.
34. Sanei B, Hashemi SM, Mahmoudieh M. Anaphylactic shock caused by nonruptured hydatid cyst of the liver. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:2243-5.
35. Nunnari G, Pinzone MR, Gruttadauria S, Celesia BM, Madeddu G, Malaguarrera G, Pavone, Cappellani A, Cacopardo B. Hepatic echinococcosis: clinical and therapeutic aspects. *World J Gastroenterol.* 2012;18:1448-58.
36. Pumphrey RS. Fatal anaphylaxis in the UK, 1992-2001. *Novartis Found Symp.* 2004;257:116-28; discussion 128-32, 157-60, 276-85.
37. Tejedor-Alonso MA, Moro-Moro M1, Múgica-García MV. Epidemiology of Anaphylaxis: Contributions from the last 10 Years. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25:163-75.
38. Mullins RJ, Wainstein BK, Barnes EH, Liew WK, Campbell DE. Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013. *Clin Exp Allergy.* 2016;46:1099-110.
39. Walsh KE, Cutrona SL, Foy S, Baker MA, Farrow S, Shoaibi A, Pawloski PA, Conroy M, Fine AM, Nigrovic LE, Selvam N, Selvan MS, Cooper WO, Andrade S. Validation of anaphylaxis in the Food and Drug Administration's Mini-Sentinel. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22:1205-13.

■ *Manuscript received July 26, 2016; accepted for publication January 30, 2017.*

■ **Miguel A Tejedor-Alonso**

Allergy Unit, Hospital Universitario Fundación Alcorcón,
Madrid
Avda Budapest 1
28922 Alcorcón, Madrid
Spain
E-mail: m914674227@telefonica.net
matejedor@fhacorcon.es

ANEXO 2- Mención 2017 del Hospital Universitario
Fundación Alcorcón al artículo publicado



Hospital Universitario
Fundación Alcorcón



EL HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN ALCORCÓN

Hace entrega de la Mención 2017 en la Categoría de Publicación propias del hospital a:

D^a. Ana Nieto-Nieto

Clinical profile of patients with severe anaphylaxis hospitalized in the spanish hospital system: 1997-2011.

Nieto-Nieto A, Tejedor-Alonso MA, Farias-Aquino E, Moro-Moro M, Rosado-Ingelmo A, Gonzalez-Moreno A, Gil de Miguel

J Investig Allergol Clin Immunol. 2017;27(2):111-126

Dra. María Velasco Arribas
Coordinadora Unidad de Investigación
Hospital Universitario-Fundación Alcorcón



Alcorcón, a 13 de Diciembre de 2017

ANEXO 3- Accésit Premios
Profesor Alberto Oehling 2018 al artículo publicado

Journal of
Investigational Allergology
and Clinical Immunology



seaic



seaic
fundación

Premios Profesor Alberto Oehling 2018

Accésit

Clinical Profile of Patients With Severe Anaphylaxis Hospitalized
in the Spanish Hospital System: 1997-2011

Autores: Nieto-Nieto A, Tejedor-Alonso MA, Farias-Aquino E, Moro-Moro M,
Rosado Ingelmo A, Gonzalez-Moreno A, Gil de Miguel A

Pamplona, a 24 de octubre de 2018

A.G. Oehling
Editor Jefe

M.L. Sanz
Editor Jefe

J. Sastre
Presidente de la SEAIC