

Factores de Riesgo para Anafilaxia Severa

Dra. M. Angélica Marinovic
Inmunología y Alergias



Conflictos de interés

- No tengo conflictos de interés en relación a esta presentación

Definición de Anafilaxia

Prevalencia 0.5-2% población general ¹

Prevalencia hasta 5.1% ²

Tasa hosp por Anafilaxia aumentó de 21 a 25/ 100000
habts. 1999-2009³

Aumento de hospitalizaciones en un 615% entre 1992- 2012 ⁴

Anafilaxia severa 11.6%⁵

casi fatal 0.45%

1. Liberman P, Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 97

2. Wood RA. J Allergy Clin Immunol 2014; 133

3. Danoff M J Allergy Clin Immunol 2014; 13

4. Turner P. J Allergy Clin Immunol 2015; 135

5. Motouse M. Ann Allergy Asthma Immunolo 2017; 119

Clasificación de severidad Anafilaxia

Distintas clasificaciones:

- NIAID/FAAN: J Allergy Clin Immunol 2006; 1179
- Ring y Messmer Lancet 1977; 26
- Brown SG J Allergy Clin Immunol 2004; 114
- Muraro A Allergy 2007; 62
- Mehl A Allergy 2005; 60
- Müller HL J Asthma 1966; 3

Carecen de especificidad y aún no están validadas

Worm M. Allergy 2018; 73: 1322-30

De Feo G. Curr Treat Options Allergy 2018; 2: 204-11

Clasificación Anafilaxia

Skin-only reaction

Generalized it

Anaphylaxis

Definition 1: A

likely allerg

Definition 2: E

Skin, any of

Respiratory,

Cardiovascu

Gastrointest

Anaphylaxis s

Anafilaxia severa:

Se define por presencia de:

Hipoxemia

Hipotensión

Colapso

Alteración de conciencia

Incontinencia

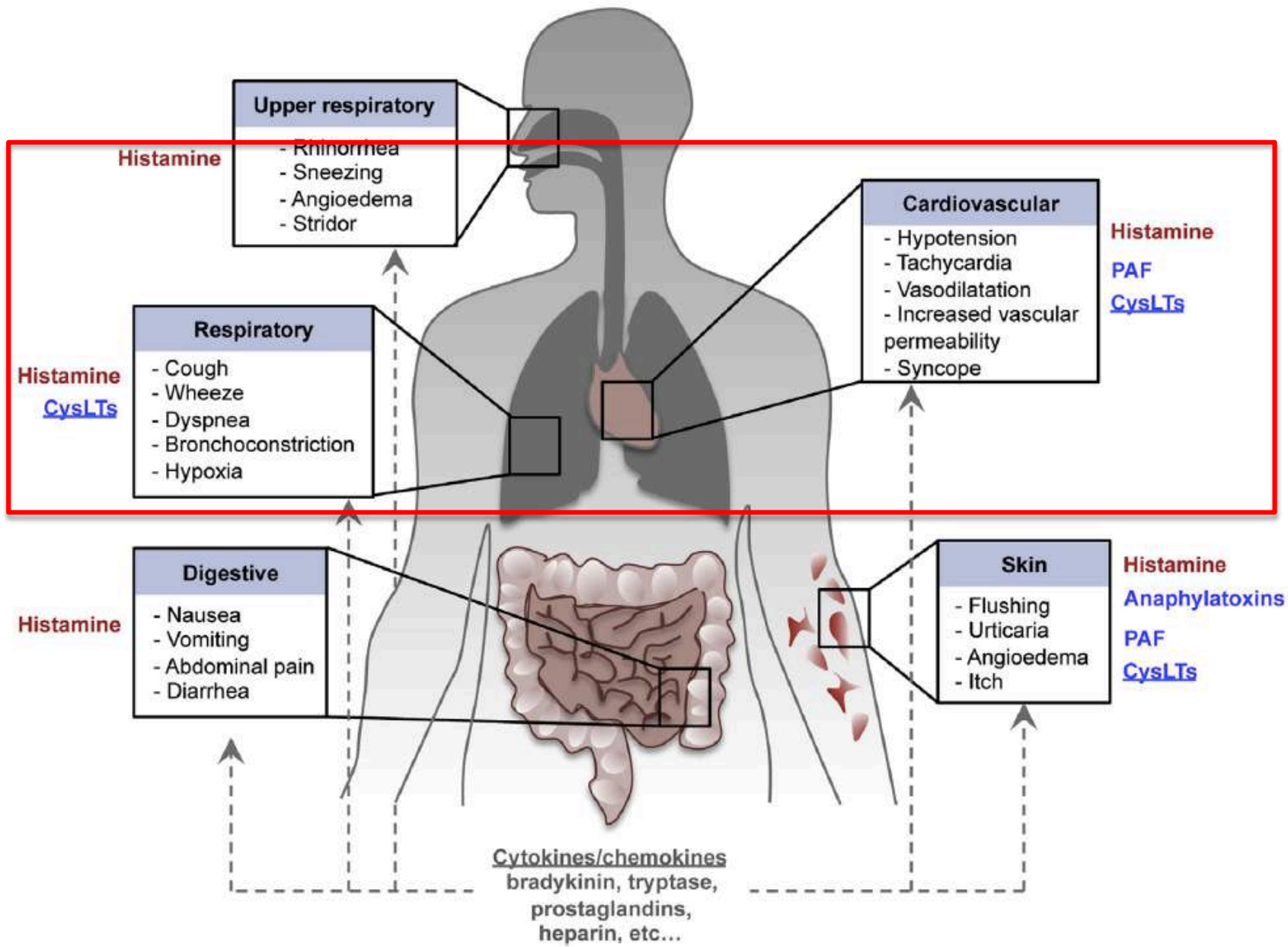
whether or not a

was present

Grados de severidad Anafilaxia

TABLE I. Grading the severity of anaphylaxis (modified from Muraro et al²⁸)

Grade	Cutaneous	Respiratory	Cardiovascular	Gastrointestinal	Neurologic
I (mild)	Generalized pruritus, flushing, urticaria and angioedema	Tightness in the throat or chest	Tachycardia	Nausea, mild abdominal pain	Aura of impending doom, anxiety
II (moderate)	Any of the above	Dysphonia and hoarseness, deep cough and wheezing	Hypotension	Vomiting, crampy abdominal pain	Dizziness, confusion, impaired vision
III (severe)	Any of the above	Stridor, cyanosis, respiratory arrest	Shock, cardiac arrest	Loss of sphincter control	Syncope (loss of consciousness)



Factor de riesgo

Cualquier factor que pueda conducir a reacciones alérgicas más severas

Niggemann B. Allergy 2014; 69: 1582-7

Factores de riesgo de Anafilaxia

Risk factors for anaphylactic reactions



Augmenting factors

= Factors, which lower the reaction threshold or which make symptoms more severe by directly influencing the immunological mechanism of type I allergy

e.g. physical exercise, menstruation, NSAID, alcohol, body temperature, infections, antacids



Concomitant diseases

= Co-existing diseases, which jeopardize patients or which increase mortality

e.g. bronchial asthma, cardiac diseases, mastocytosis



Co-factors

(= a subgroup of risk factors, not acting on an immunological basis themselves)

e.g. certain allergens, adolescence, beta-blocker, ACE-inhibitors, psyche

Factores de riesgo

Factores intrínsecos:

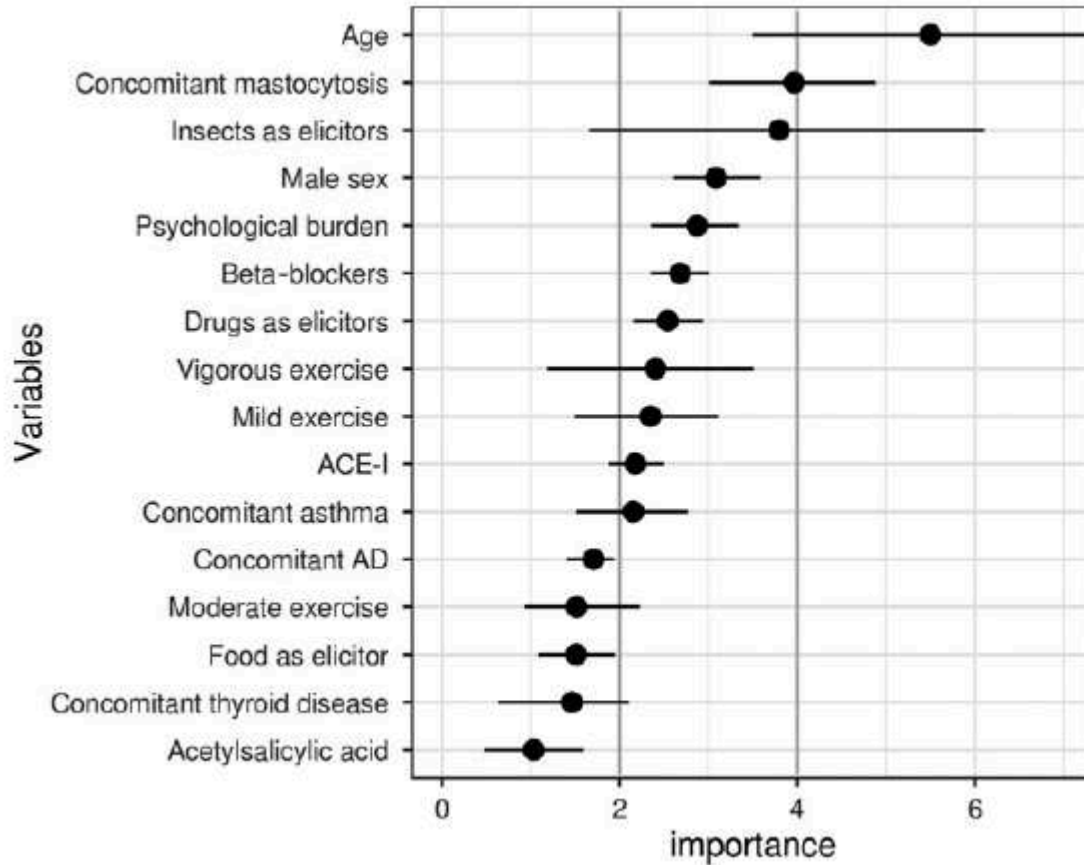
- Edad
- Comorbilidad
- Sexo Masculino
- Mastocitosis

Factores extrínsecos:

- Ejercicio vigoroso
- Carga psicológica relevante
- Drogas (IECA, β bloq, Estatinas, AINEs)
- Veneno de himenópteros
- No uso de Adrenalina AI

Factores de riesgo de Anafilaxia

Registro
Europeo
Anafilaxia
8055 pacientes







Estudio
multicéntrico Corea
2007-2011
1805 pacientes

Table 5. Predictors of serious outcomes, including prolongation of admission, or new admission, for anaphylaxis

	<i>P</i> value	OR (95% CI)
Age	<0.001	1.018 (1.008-1.029)
Female gender	0.519	0.912 (0.689-1.207)
Allergic disease	0.036	0.721 (0.531-0.978)
Drug use	0.003	2.111 (1.299-3.430)
RCM exposure	0.469	1.245 (0.688-2.251)
Food	0.937	0.978 (0.571-1.678)
Exercise	0.667	0.712 (0.152-3.343)
Insect sting	0.194	0.674 (0.371-1.223)
With skin, respiratory, and cardiovascular symptoms	<0.001	2.313 (1.725-3.100)

Edad

AGE-RELATED FACTORS*			
			
Infants Cannot describe their symptoms	Adolescents and young adults Increased risk-taking behaviors	Labor and delivery Risk from medications (e.g. antibiotic to prevent neonatal group B strep infection)	Elderly Increased risk of fatality from medication or venom-triggered anaphylaxis

Edad



- Principal predictor de severidad (> 65 años)
- Por cada año aumenta en un 1.6% probabilidad de experimentar anafilaxia severa
- A > edad > riesgo de Anafilaxia severa y fatal por veneno de himenópteros

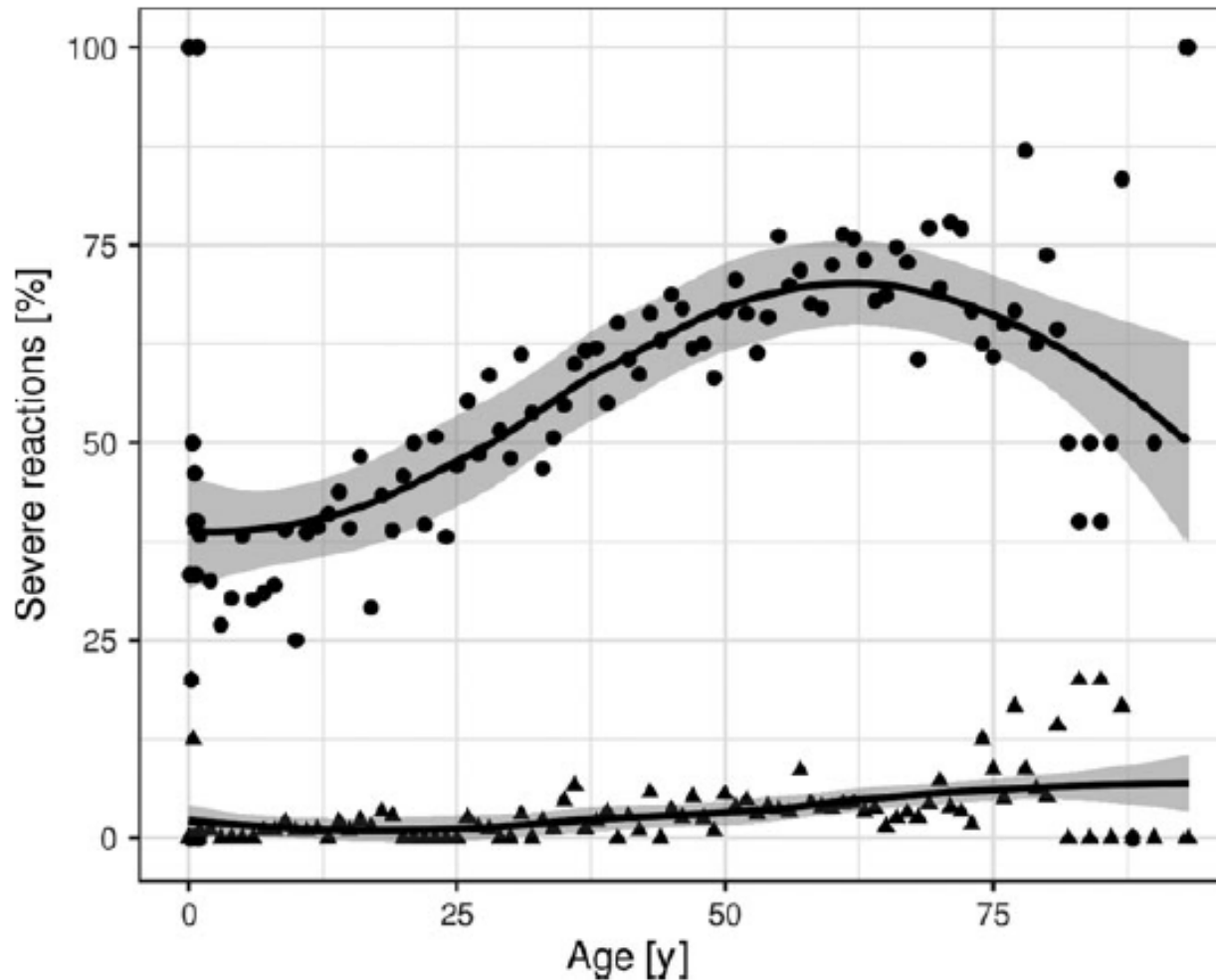
Worm M. Allergy 2018; 73

De Feo G. Curr Treat Options Allergy 2018; 5(2)

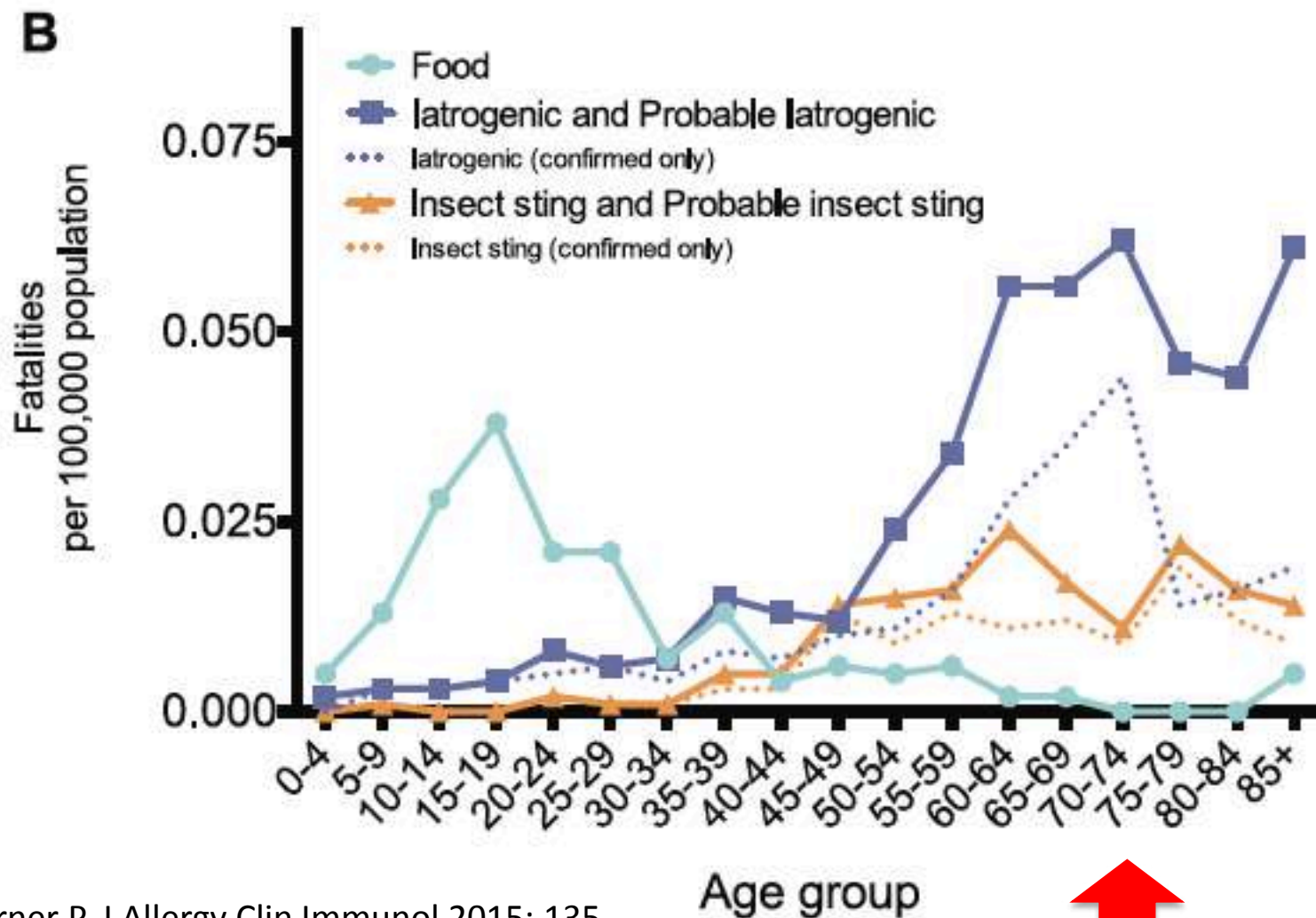
Motouse M. Ann Allergy Asthma Immunol 2017; 119

Clark S. J Allergy Clin Immunol 2014; 134

Edad y severidad Anafilaxia



Edad y Muertes por Anafilaxia



Edad

Causas:

Alta tasa de patología cardiovascular/ pulmonar

A mayor edad aumenta la degranulación de mastocitos

Aumento de niveles basales de triptasa según edad (Anafilaxia por himenópteros)

Motouse MS, Ann Allergy Asthma Immunol 2017; 119(4)

Neguyen MT J Immunology 2005; 175

Blum S. Allergy 2011; 66

Clark S. J Allergy Clin Immunol 2014; 134

Edad

Mayor riesgo de Anafilaxia severa en lactantes y adolescentes por LV y maní

Smith P. World Allergy Organ J. 2015; 8:30

De Feo G. Curr Treat Options Allergy 2018; 5(2)

Patología Cardiovascular

OR: 6.06

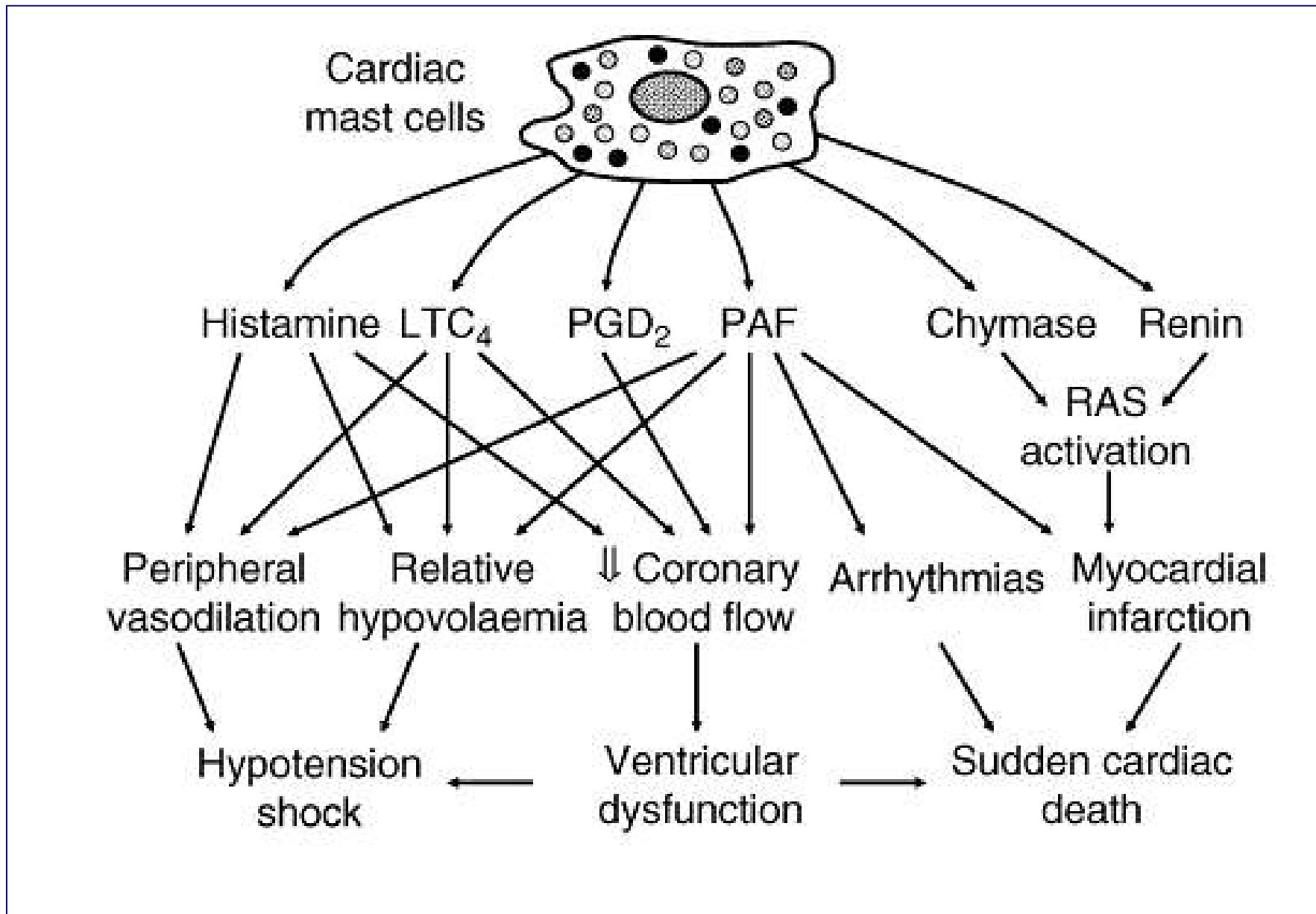
Cardiopatía coronaria pre existente o miocardiopatía dilatada aumenta riesgo de Anafilaxia severa:

- Mayor nº mastocitos
- Coronarias + susceptibles a mediadores
- Efecto IECA y β Bloq.

Worm M. JDDG 2013; 11(1)

Triggiani M. Clin Exp Immunol 2008; 153 (S1) 7-11

Simons FE. J Allergy Clin Immunol 2007; 120: S2-4



Mastocitosis

Incrementa el riesgo de Anafilaxia severa inducida por Himenópteros ($p < 0.001$)

10-20% pacientes con Mastocitosis: 1 Anafilaxia severa en la vida

Riesgo mayor en Mastocitosis sin lesiones cutáneas

De Feo G. Curr Treat Options Allergy 2108; 5(2)

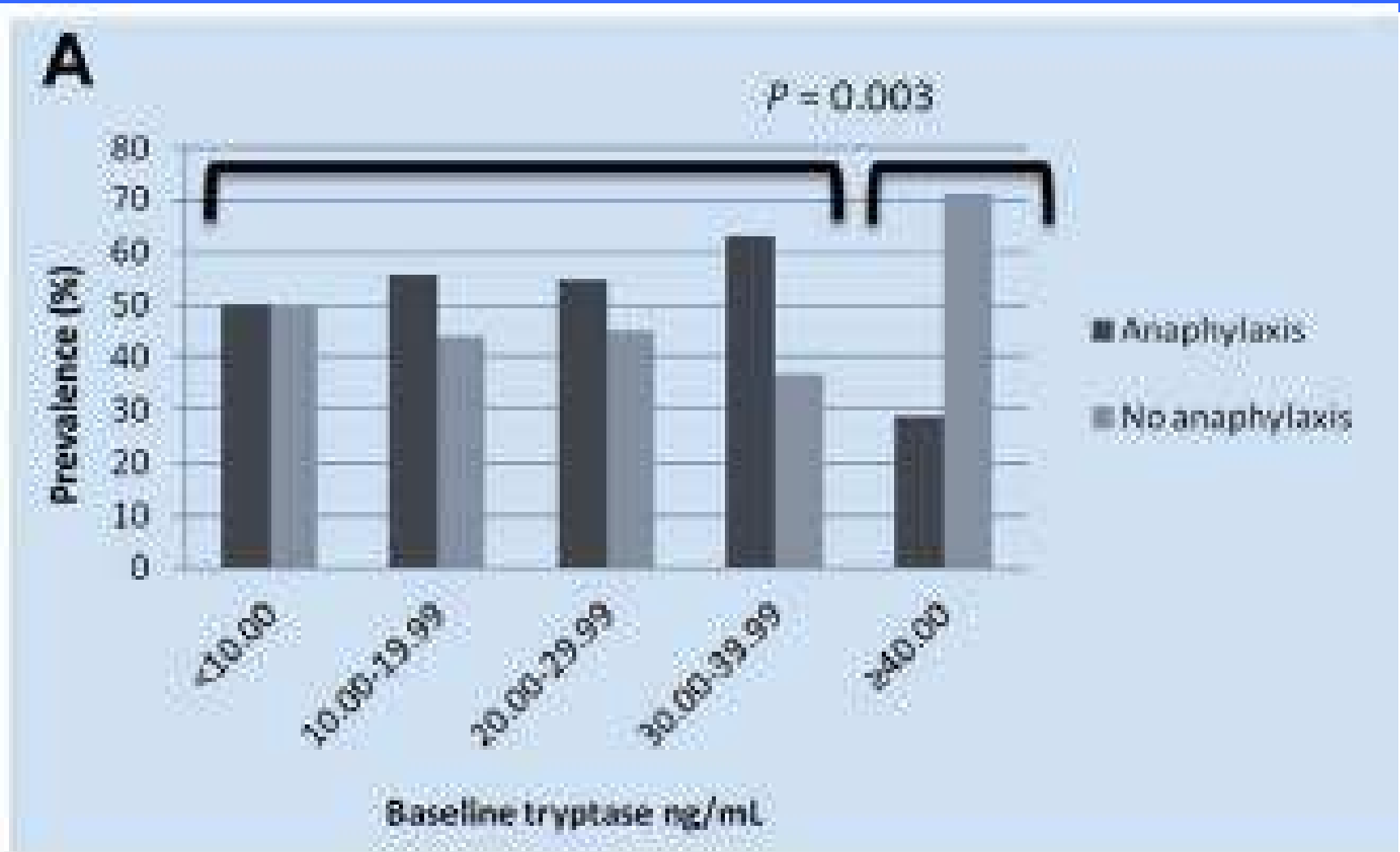
Akin C, Immunol Allergy Clin N Am 2015; 35

Gülen T. J Allergy Clin Immunol 2017; 5(5)

Valent P. Clin Exp Allergy 2014; 44(7)



Mastocitosis sistémica



Sexo masculino

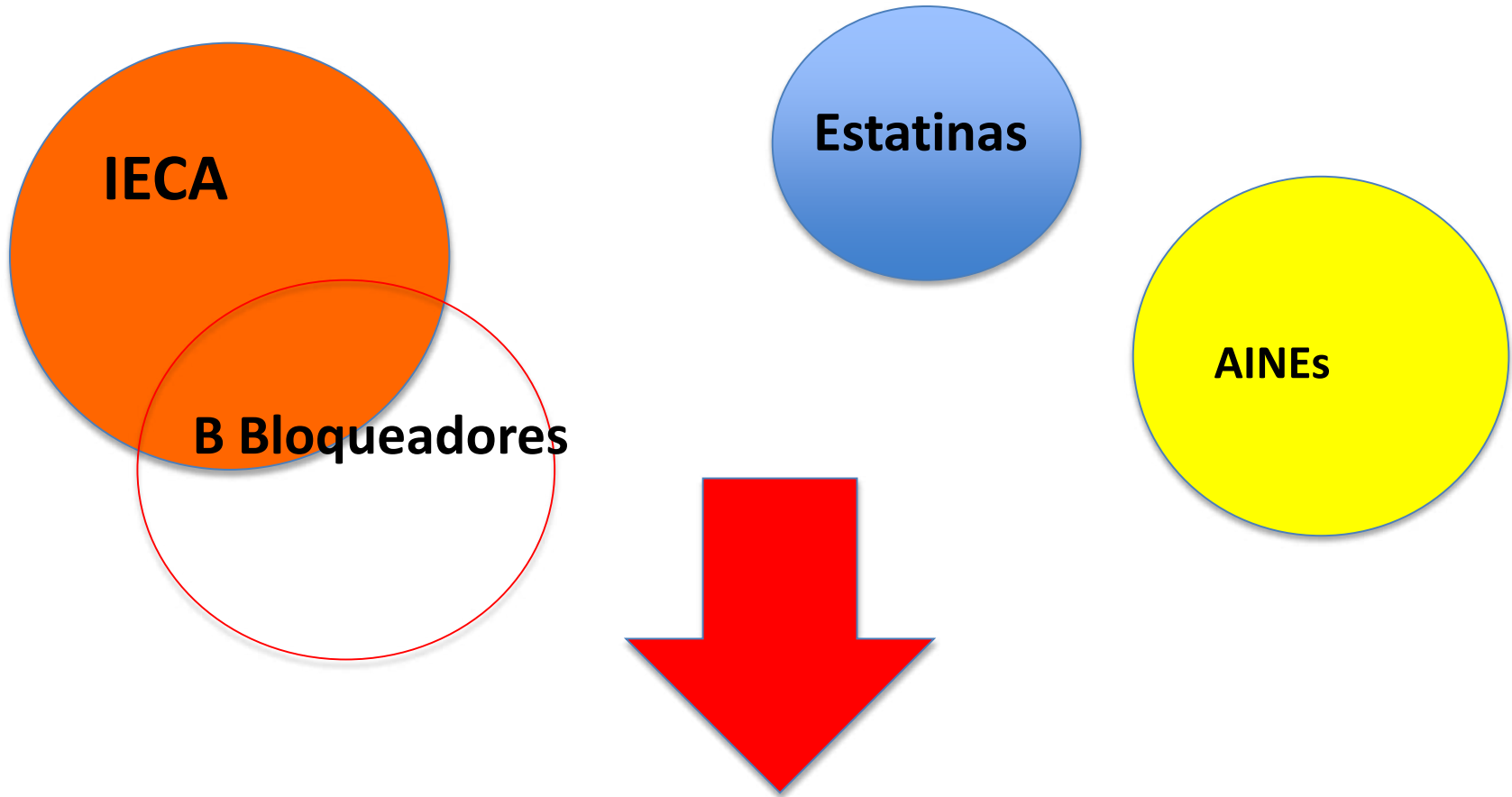


- Anafilaxia severa es más frecuente en hombres
- OR 1.16 - 1.92
- No en todos los estudios lo confirman Turner P J Allergy Clin Immunol 2015

Worm M .Allergy 2018; 73

Gülen T J Allergy Clin Immunol 2017; 5(5)

Medicamentos



IECA

Estatinas

AINEs

B Bloqueadores

Anafilaxia Severa

Medicamentos: Antihipertensivos

IECA **OR: 1.28**
β Bloqueadores **OR: 1.85**

- IECA
inhibe degradación de bradiquinina
Incrementa capacidad de liberación del mastocito
- β Bloqueadores favorece resistencia a epinefrina

Worm M. Allergy 2018; 73

De Feo G. Curr Treat Options Allergy 2018 5;(2)

Nassiri M J Allergy Clin Immunol 2016; 136

Worm. M. Cardona V. Alergo J Int 2017; 26

Medicamentos: Antihipertensivos

- IECA + β Bloq >> riesgo Anafilaxia severa
- Reducen el umbral de activación mastocitaria
- Aumentan compromiso múltiples órganos y riesgo hospitalización

Worm M. Allergy 2018; 73

De Feo G. Curr Treat Options Allergy 2018 5;(2)

Nassiri M J Allergy Clin Immunol 2016; 136

Worm. M. Cardona V. Alergo J Int 2017; 26

Clark S J Allergy Clin Immunol 2014; 44(7)

Medicamentos: Estatinas

Aumentan riesgo de Anafilaxia severa o fatal al aumentar concentración plasmática de PAF (reducen conc de PAF AH)

Solo si los niveles de LDL y PAF AH están mas bajos que lo normal

Muñoz –Cano R. Front Immunol 2017; 8

Vadas P. NEJM 2008; 358

Perelman B. Allergy Asthma Clin Immunol 2014;

Marks B. J Allergy Clin Immunol 2015; 136 (2)

Niveles de PAF según severidad Anafilaxia

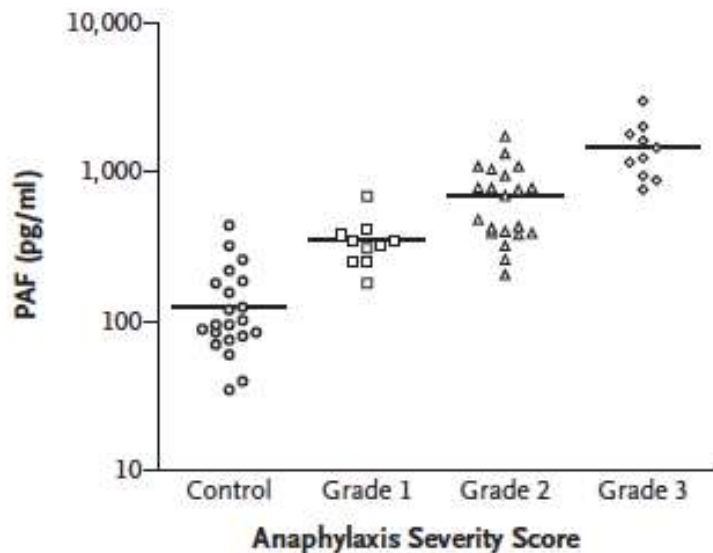
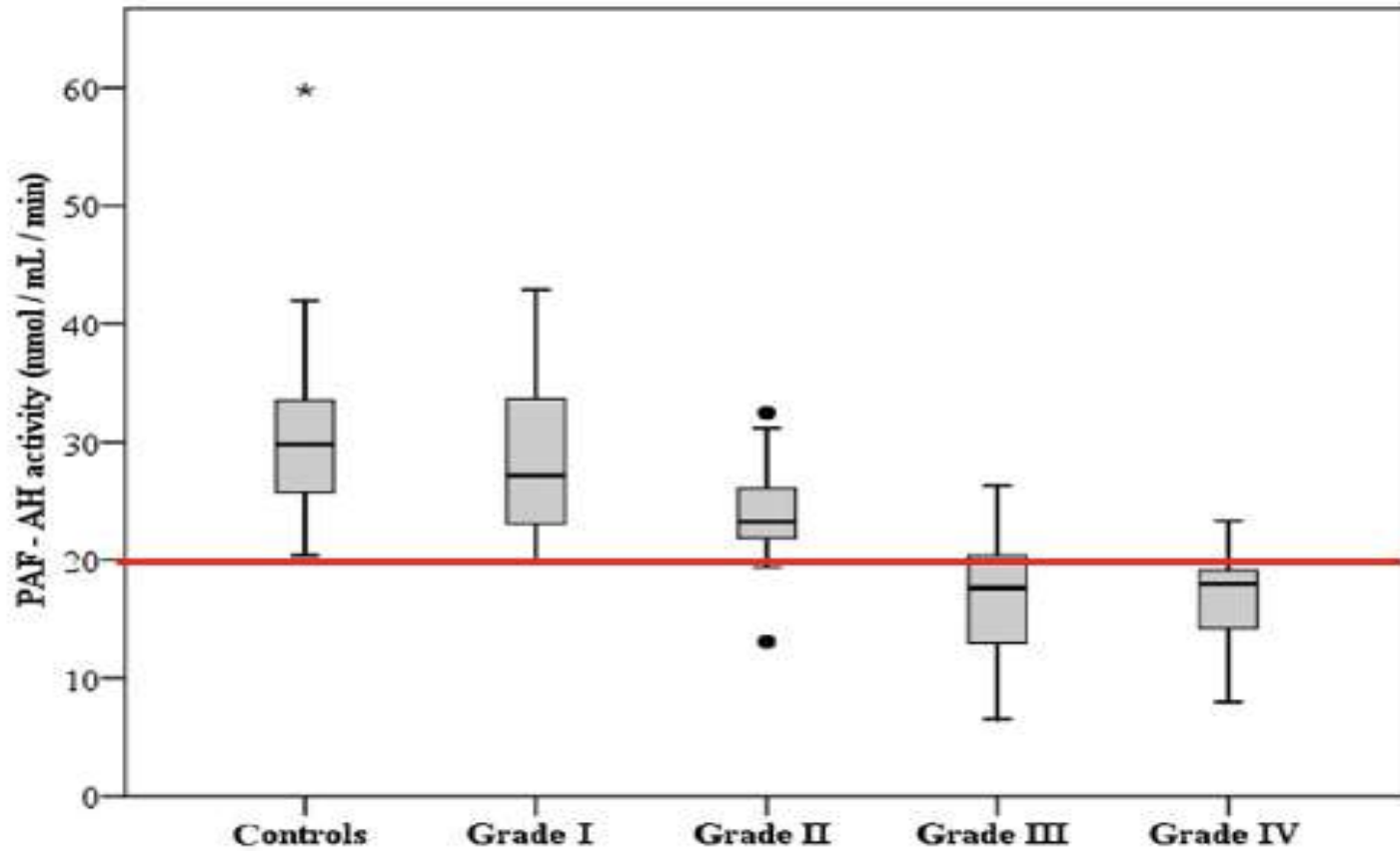


Figure 2. Serum Platelet-Activating Factor (PAF) Levels as a Function of Anaphylaxis Severity Score.

Table 2. Comparison of PAF Acetylhydrolase Activity in Patients with Fatal Peanut Anaphylaxis and Control Groups.*


Variable	Fatal Peanut Anaphylaxis (N=9)	Adult Control (N=49)	Pediatric Control (N=26)	Children with Peanut Allergy (N=63)	Nonfatal Peanut Anaphylaxis (N=24)	Nonanaphylactic Deaths (N=10)
PAF acetylhydrolase activity — nmol/ml/min						
Mean	14.5±3.4	34.9±10.6†	27.7±8.5†	25.2±5.7†	29.7±9.1†	26.4±7.2†
Range	9.7–18.6	19.0–59.8	11.4–48.2	14.2–41.0	12.8–45.8	15.2–34.6
PAF acetylhydrolase activity ≤20 nmol/ml/min — no. (%)	9 (100)	1 (2)†	4 (15)†	13 (21)†	5 (21)†	3 (30)‡

Niveles de PAF AH en Anafilaxia por veneno de himenópteros



Medicamentos: AINEs

Mec no completamente conocido

- Inhibe Ciclooxygenasa
- Suprime PGE₂
- Aumenta síntesis LT  Efecto CV
- Aumenta permeabilidad intestinal

De Feo G. Curr Treat Options Allergy 2018;5(2)

Pumphrey R. Curr Opin Clin Allergy Immunol 2004; 4

Niggemann B. Allergy 2014; 69

Ejercicio

Factor aumentador

- OR 1.48
- OR en Axia por drogas: 3.6
- OR en Axia por alimentos: 2.06

Smith P. World Allergy Organ J. 2015; 8:30
Sicherer SH: J Allergy Clin Immunol 2010; 125
Smith PK, Curr Allergy Asthma Rep 2013; 13
Muñoz Cano R. Front Immunol 2017: 8

Ejercicio

Aumento permeabilidad intestinal/ absorción alergen



Aumento liberación mediadores: Serotonina, heparina, endorfinas



Sensibiliza canales iónicos de calcio (TRVP1) sobre los que actúa la Histamina

Aumento de acidosis y Tº corporal
Agoniza con canales TRVP1



Disminuye umbral de activación.
Aumenta capac de liberación med.



Smith P. World Allergy Organ J. 2015; 8:30
Sicherer SH: J Allergy Clin Immunol 2010; 125
Smith PK, Curr Allergy Asthma Rep 2013; 13
Muñoz Cano R. Front Immunol 2017: 8
Niggemann B. Allergy 2014: 69

	NIAID/FAAM		R&M II + III vs IV	
	Coefficients	Odds Ratios	Coefficients	Odds Ratios
Age	0.017*** (0.014, 0.020)	1.017*** (1.015, 1.020)	0.019*** (0.010, 0.027)	1.019*** (1.010, 1.028)
Male sex	0.147*** (0.044, 0.249)	1.158*** (1.056, 1.260)	0.652*** (0.346, 0.958)	1.920*** (1.614, 2.226)
Concomitant asthma	-0.290*** (-0.429, -0.152)	0.748*** (0.610, 0.887)	0.355* (-0.058, 0.767)	1.425*** (1.013, 1.838)
Concomitant mastocytosis	1.161*** (0.628, 1.693)	3.192*** (2.660, 3.725)	1.700*** (1.113, 2.288)	5.475*** (4.888, 6.063)
Concomitant thyroid disease	-0.233** (-0.432, -0.034)	0.792*** (0.593, 0.991)	Not used	Not used
Mild exercise	-0.278*** (-0.454, -0.103)	0.757*** (0.582, 0.932)	Not used	Not used
Moderate exercise	0.088 (-0.108, 0.284)	1.092*** (0.896, 1.288)	Not used	Not used
Vigorous exercise	0.389*** (0.195, 0.583)	1.475*** (1.281, 1.669)	Not used	Not used
Psychological burden	0.336*** (0.124, 0.547)	1.399*** (1.187, 1.611)	0.839*** (0.413, 1.265)	2.314*** (1.888, 2.740)
ACE-I	0.248** (0.015, 0.481)	1.282*** (1.049, 1.514)	Not used	Not used
Beta-blockers	Not used ^a	Not used	0.619*** (0.227, 1.011)	1.857*** (1.465, 2.249)
Food as elicitor	-0.149* (-0.327, 0.028)	0.861*** (0.684, 1.039)	-0.649* (-1.310, 0.011)	0.522 (-0.138, 1.183)
Drugs as elicitors	0.357*** (0.162, 0.551)	1.428*** (1.234, 1.623)	0.830*** (0.267, 1.394)	2.294*** (1.731, 2.857)
Insects as elicitors	0.889*** (0.710, 1.068)	2.432*** (2.253, 2.612)	-0.123 (-0.690, 0.444)	0.884*** (0.317, 1.451)
Constant	-0.815*** (-1.006, -0.624)	0.443*** (0.252, 0.634)	-5.135*** (-5.796, -4.475)	0.006 (-0.655, 0.667)
Observations	7316		7316	
Log likelihood	-4537.394		-779.569	
Akaike inf. crit.	9102.788		1579.137	

Estrés o carga psicológica relevante

OR 1.4 para anafilaxia severa

Existe evidencia de que SNC regula la secreción de los mediadores mastocitarios

Estrés psicológico crónico en ratas promueve sensibilización intestinal a patógenos

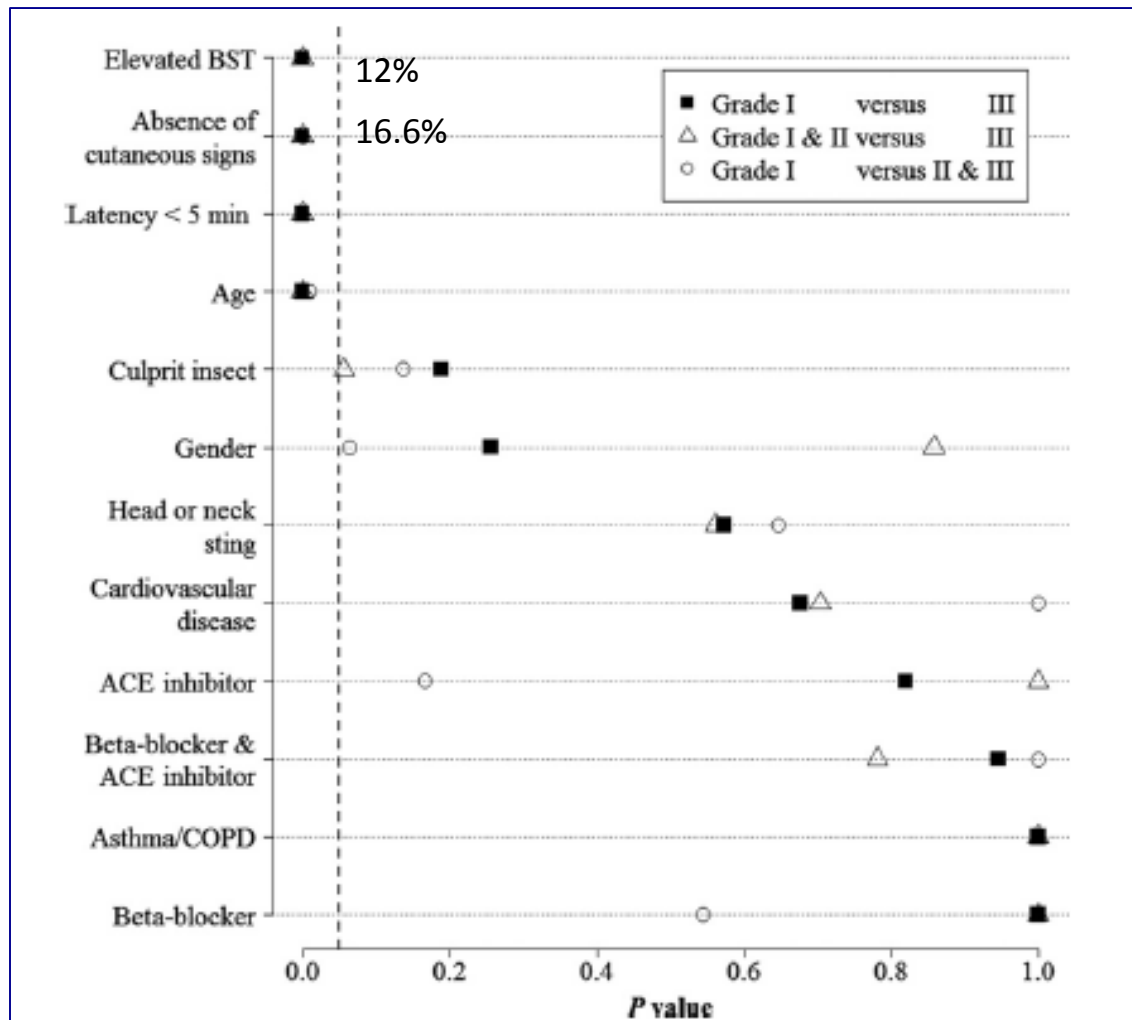
Worm M. Allergy 2018; 73

Yang P-C. Am Journal Pathol 2006; 168

Factores de riesgo de Anafilaxia severa por veneno de Himenópteros

657
pacientes
2003-2010

26%
Anafilaxia
severa



Ausencia de Urticaria y/o Angioedema En Anafilaxia por himenópteros

Aumento de densidad mastocitos

- cardíacos en
- Mastocitosis sistémica y enf. Coronaria



Liberación de mediadores cardiotoxicos desencadenan directamente los síntomas circulatorios. La aparición de urticaria se inhibe por liberación contrareguladora de epinefrina endógena: VC

Factores de riesgo de Anafilaxia severa por veneno de Himenópteros

Correlación entre síntomas cutáneos y Triptasa basal

	Tryptase		Totals
	Normal	Elevated	
Skin symptoms			
No	76 (78.4%)	21 (21.6%)	97 (100%)
Yes	262 (91.3%)	25 (8.7%)	287 (100%)
Totals	338	46	384

Factores de riesgo Anafilaxia severa por alimentos

- Edad: Adolescencia
- Asma severa : 69-100% pacientes que fallecen
- Historia de Axia previa
- Enfermedades infecciosas
- AINEs
- OH
- Antiácidos

Smith P. Word Allergy Organ J 2015; 8: 30

Pumphrey RS. Clin Exp Allergy 2000; 30

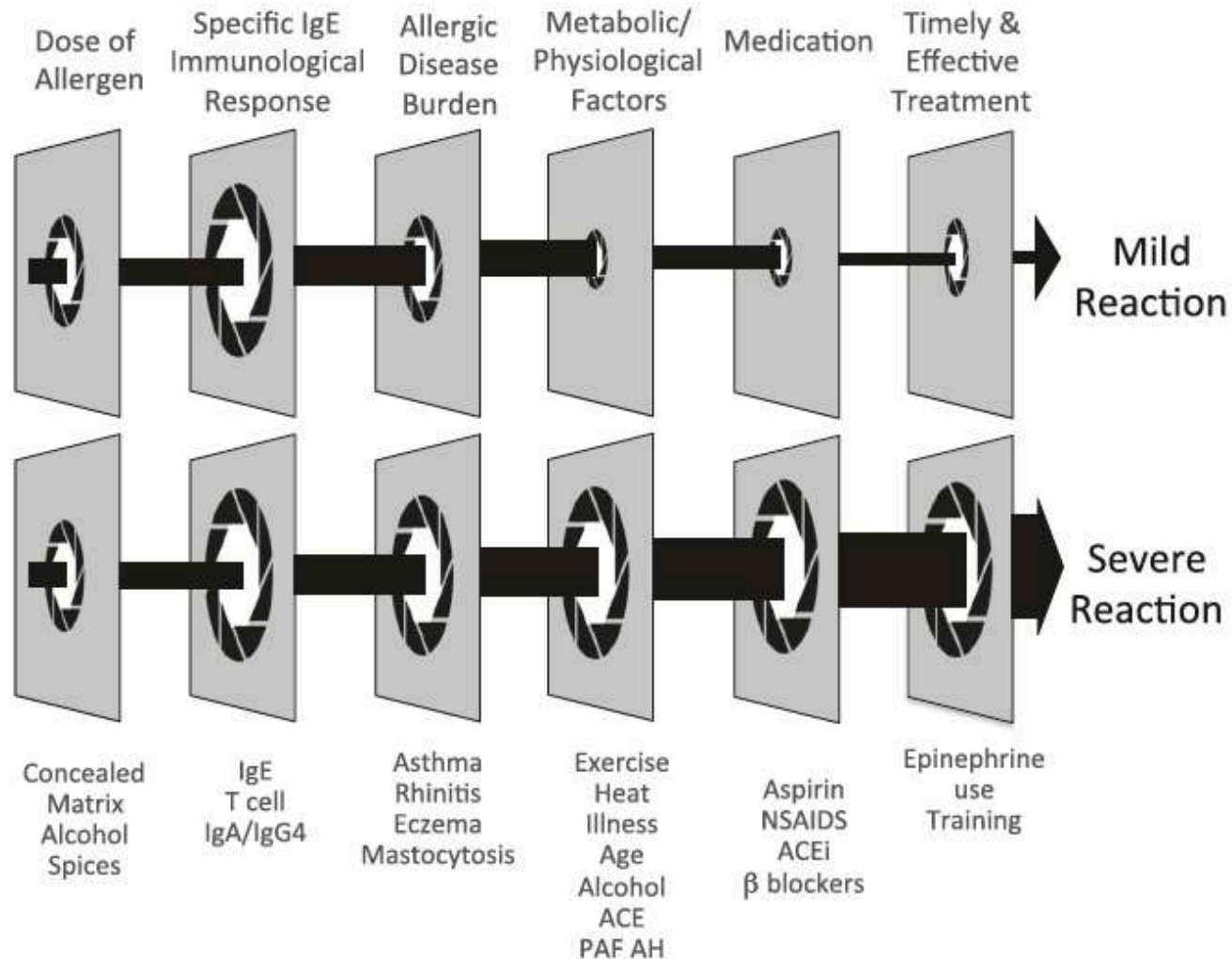
Hompes S. Clin Traslational Allergy 2013: 3

Nguyen –Luu UN. Pediatr Allergy Immunol 2012; 23

De Feo G. Curr Treat Options Allergy 2018; 5(2)

Niggemann B. Allergy 2014; 69

Risk multipliers for severe food anaphylaxis



Ausencia de indicación de portar Adrenalina AI

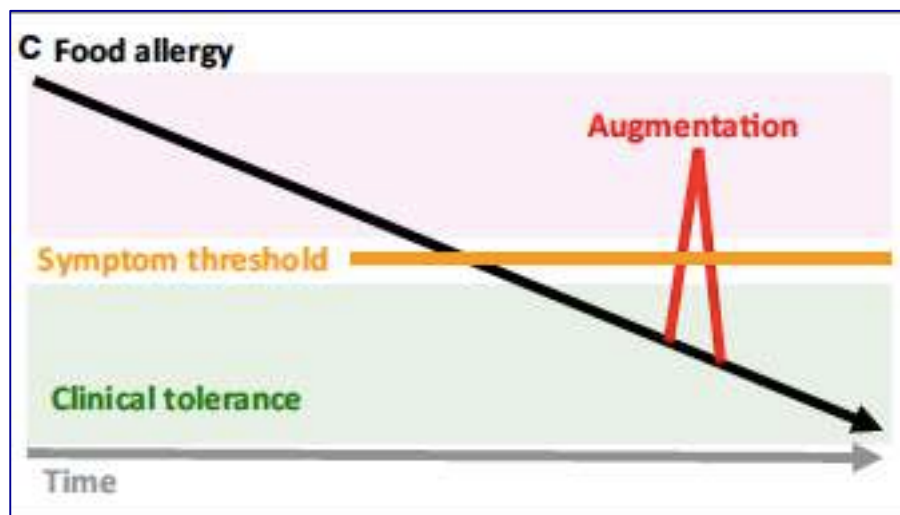
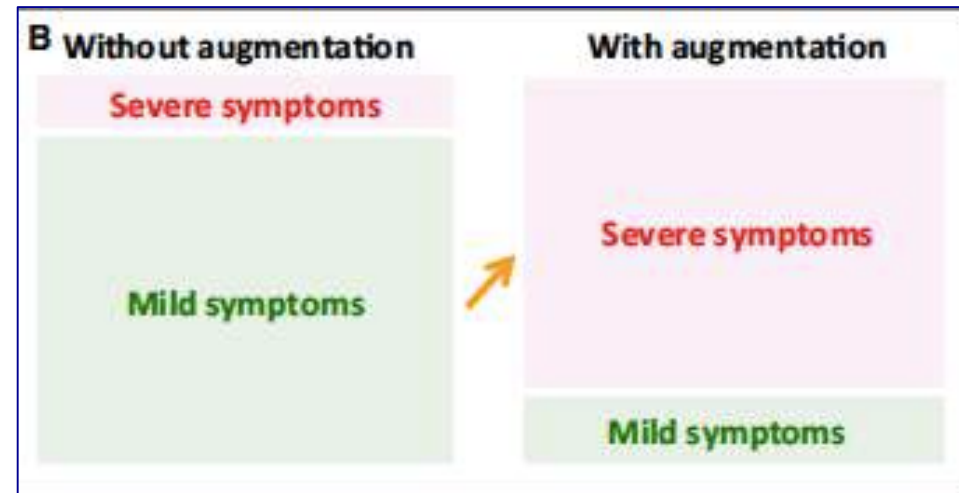
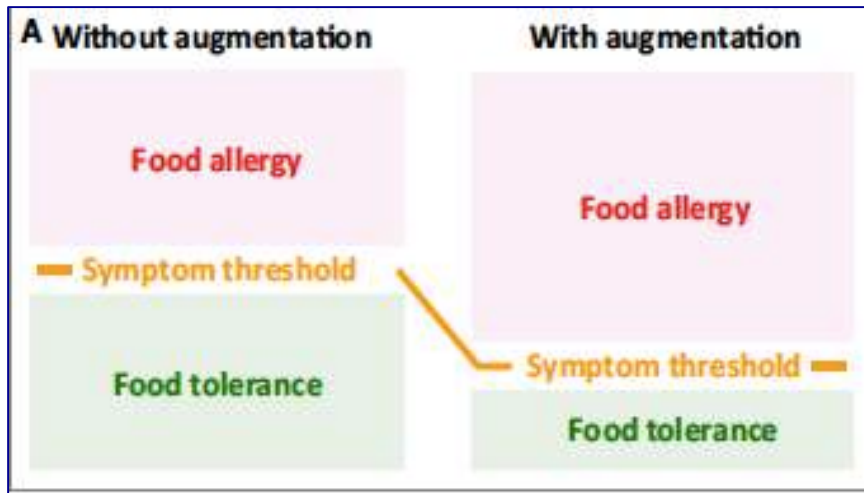
- Tienen evolución más severa
- Requieren hospitalización

Clark S. J Allergy Clin Immunol 2014; 44(7)

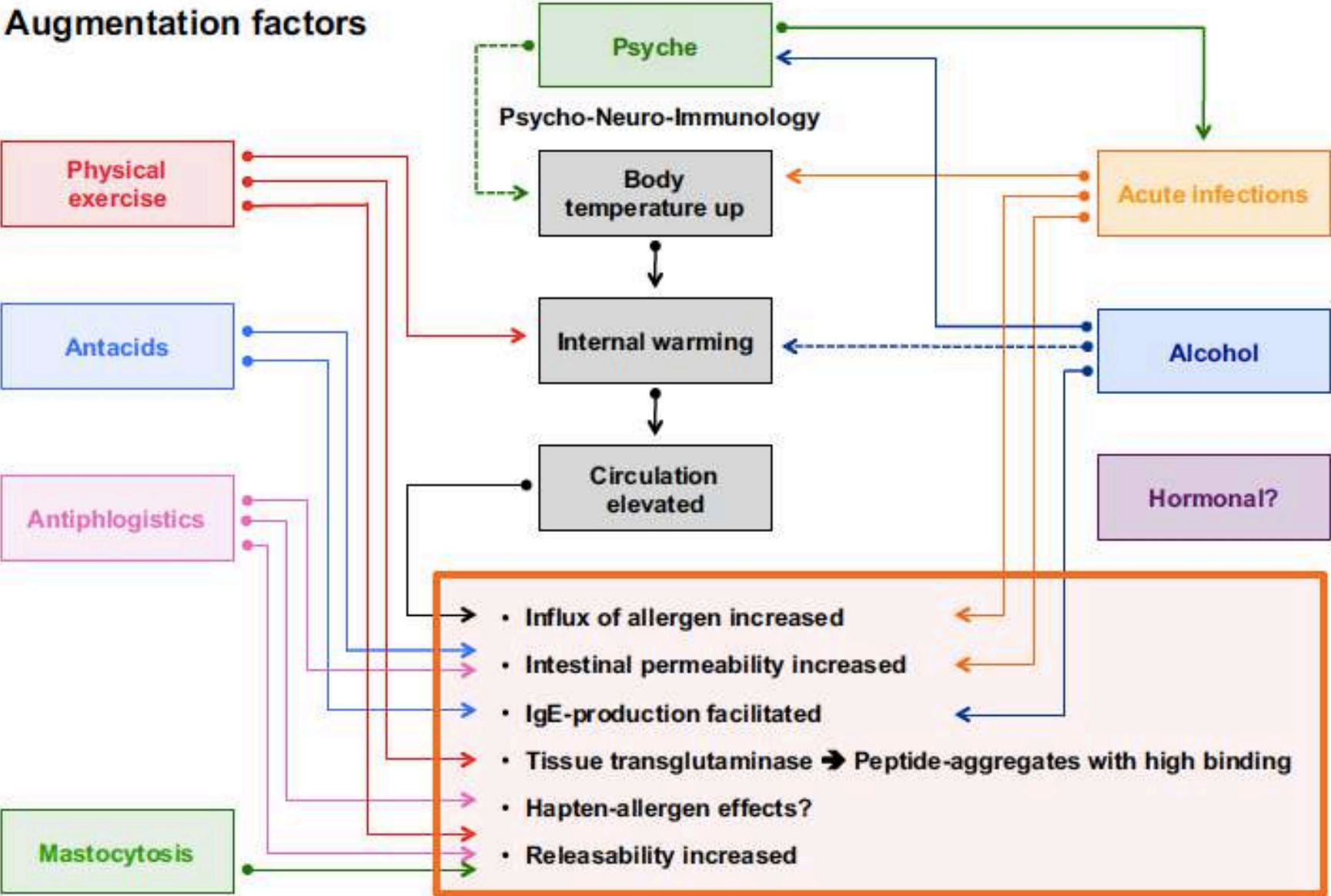
Tang ML. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9

Bock SA. J Allergy Clin Immunol 2001; 107

Diferentes efectos de factores aumentadores



Augmentation factors



Conclusiones

- Los factores de riesgo más importantes de Anafilaxia severa son:
Edad, patología cardiovascular, mastocitosis y medicamentos, ejercicio
- Identificar estos factores permitirá implementar medidas educativas, tratar adecuadamente la comorbilidad para prevenir reacciones severas y potencialmente fatales

**Muchas gracias por su
atención**