

P.M. Cosmes,
C. Domínguez y
A. Moreno Ancillo

Hospital "Virgen del Puerto",
Plasencia (Cáceres).

Correspondencia:
Pedro Miguel Cosmes Martín
María de Rojas 1, portal 2, 3º D.
10600 Plasencia (Cáceres).
Financiación: Premio Astra-
Zeneca 1999.

Original

Anafilaxia en el norte de Extremadura

Fundamento: La exposición antigénica difiere en cada área geográfica y ello depende de los diversos alérgenos presentes en cada zona y de los hábitos (alimentarios, laborales, ingesta de fármacos) de la población. **Métodos:** Durante dos años se realizó un estudio epidemiológico (Plasencia 98-99) observacional, prospectivo y transversal, en el que se incluyeron 1.450 pacientes consecutivos, de cualquier edad, atendidos por primera vez en nuestra consulta de Alergología y procedentes del norte de Extremadura (España), con la finalidad de conocer la incidencia de los distintos procesos alérgicos, su importancia según la edad y el sexo y la etiología de los mismos. **Resultados:** Se estudiaron 820 mujeres (59,3%) y 630 varones (40,7%). La edad media fue de 25,9 años. En 58 pacientes (4%) se diagnosticó anafilaxia. No hubo predilección por el sexo. La edad media fue de 35,6 años. La mayor incidencia ocurrió entre los 25 y los 45 años. En 36 pacientes (62%) fue debida a medicamentos, especialmente de las familias betalactámicos (amoxicilina 15,5%, penicilina G 15,5%) y pirazonas (dipirona magnésica 13,7%). En 14 (24,1%) la causa fue un alimento (miel 6,8%, lenteja 6,8%, judía verde 6,8%, guisante 5,17%, alubia 5,17%, garbanzo 5,17%, pipas de girasol 5,17%). En 5 (8,6%) se debió a alergia a veneno de himenópteros, 4 por abeja (6,8%) y uno por avispa (1,7%). En 2 casos (3,4%) no se encontró ninguna etiología. Un paciente (1,7%) tuvo anafilaxia inducida por ejercicio y otro (1,7%) urticaria "a frígore" con síntomas sistémicos tras un baño en agua fría. **Conclusiones:** En el norte de Extremadura los fármacos son la principal causa de anafilaxia, en algo más de la mitad de los casos, seguido de los alimentos en la cuarta parte. Los tres antígenos que causaron más reacciones fueron amoxicilina, penicilina G y dipirona magnésica.

Palabras clave: Anafilaxia. Epidemiología.

Anaphylaxis in northern Estremadura

Background: Antigenic exposure is different for each geographic area, as a consequence of the various allergens locally present and of the customs and habits (alimentary, occupational and drug-intake) of the population. **Methods:** We have carried out, over a period of two years, an observational, prospective and cross-sectional epidemiologic study (Plasencia 98-99) in which 1,450 consecutive patients of any age and coming from northern Estremadura (Spain) were included who had been seen at our Allergy Outpatient Clinic, in order to assess the incidence of the various allergic processes, their importance at the various ages and gender, and their aetiology. **Results:** The study population included 820 women (59.3%) and 630 males (40.7%). The mean age was 25.9 years. Anaphylaxis was diagnosed in 58 cases (4%). There was no gender predominance for this diagnosis; the mean age of the patients was

35.6 years and the peak incidence occurred in the 25 to 45 year age group. The cause of the anaphylaxis episode was drug intake in 36 patients (62%), the most frequently involved drug families being β -lactam antibiotics (amoxicillin 15.5%, penicillin G 15.5%) and pyrazolones (magnesium dipyrone 13.7%). Food intake was the cause in 14 cases (24.1%), the major single causative ones being honey (6.8%), lentils (6.8%), green beans (6.8%), peas (5.17%), haricot beans (5.17%), chickpeas (5.17%) and sunflower seeds (5.17%). Five cases (8.6%) were caused by *Hymenoptera* venom allergy [4 by bee (6.8%) and one by wasp stings (1.7%)]. No definite aetiology could be found in two cases (3.4%). One patient (1.7%) had exertion-induced anaphylaxis, and another one (1.7%) an episode of urticaria *a frigore* with systemic symptoms after bathing in cold water. **Conclusions:** Drug intake is the major cause of anaphylaxis in northern Extremadura with slightly over one-half of the cases, followed by food intake with about one-fourth. The three single allergens that caused the most reactions were amoxicillin, penicillin G and magnesium dipyrone.

Key words: Anaphylaxis. Epidemiology.

Es sabido que la exposición antigénica difiere en cada área geográfica y esta variabilidad depende de los diversos aeroalergenos e himenópteros presentes en cada ecosistema y de los hábitos de su población, según sea el tipo de alimentos ingeridos, las actividades laborales o los fármacos consumidos, bien prescritos por los médicos o adquiridos para automedicación. Conocer las peculiaridades de nuestra zona fue el aliciente que nos llevó a realizar el primer estudio epidemiológico general sobre patología alérgica en el norte de Extremadura, que denominamos "Plasencia 98-99" y cuyos resultados correspondientes a la anafilaxia se presentan a continuación.

Tras la publicación de "Alergológica 92" los alergólogos disponemos de una excelente referencia con la que poder comparar resultados, aunque en esta obra no se dedicó un capítulo específico a un tema tan importante como es la anafilaxia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, transversal y prospectivo para el análisis de todos los diagnósticos efec-

tuados en nuestra consulta de Alergología tras una evaluación clínica completa. Se incluyeron 1.450 pacientes consecutivos, de todas las edades, atendidos por primera vez durante los años 1998 y 1999 y procedentes de las Áreas Sanitarias de Plasencia, Coria y Navalmoral de la Mata. Se excluyeron aquellos casos ya diagnosticados. Al finalizar el estudio de cada paciente, se anotó en un formulario los siguientes datos: edad, sexo, manifestaciones clínicas, pruebas alérgicas realizadas tanto *in vivo* como *in vitro* y diagnóstico final. Posteriormente se transfirió esta información a una base digital de datos para su análisis.

Se diagnosticaron como anafilaxia aquellas reacciones sistémicas graves que cursaron al mismo tiempo o de forma sucesiva con afección de varios órganos o sistemas, con manifestaciones cutáneas (urticaria, angioedema, prurito cutáneo...), respiratorias (broncospasmo, edema de la vía aérea superior...), digestivas (vómitos, diarrea, dolor abdominal...) y/o cardiovasculares (hipotensión, shock anafiláctico...)².

La anamnesis minuciosa de lo ocurrido en la hora previa al episodio aportó una sospecha etiológica fundamental, que pudo ser confirmada en muchos casos mediante pruebas cutáneas y/o CAP positivos frente al antígeno sospechoso. Por razones éticas no se realizaron provocaciones en ningún paciente, por lo que en algunos casos de alergia a fármacos el diagnóstico final fue sólo de sospecha.

Se efectuaron las pruebas cutáneas en *prick* según el procedimiento habitual³ con aeroalergenos suministrados por el laboratorio Alk-Abello S.A. (Madrid, España) y extractos de alimentos de Leti (Barcelona, España). En algunos pacientes se utilizó la técnica *prick by prick* con el producto fresco cuando éste no estaba disponible comercialmente. Para testar el veneno de himenópteros se recurrió a extractos comercializados por Alk-Abello³.

Las pruebas se realizaron en la superficie anterior del antebrazo, utilizando lancetas con punta de 1 mm (Prick Lancet, Bayer), con un control positivo (histamina 10 mg/ml) y negativo (suero salino). La reacción se leyó a los 15 minutos y se consideró positiva si la pápula formada era igual o mayor de 3 mm, siempre que el suero salino fuese negativo. En los 10 días previos se suspendieron aquellos fármacos capaces de modificar el resultado.

Se cuantificó la IgE específica por el método CAP-System FEIA (Pharmacia Diagnostic, Uppsala, Suecia) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se consideraron positivos valores superiores a 0,35 ku/l.

Como en algunos pacientes con anafilaxia se han descrito reacciones sistémicas tras la realización de las

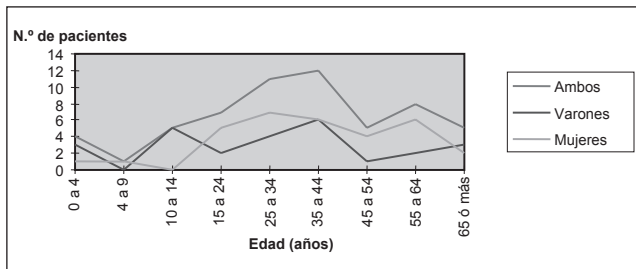


Fig. 1. Anafilaxia. Distribución según rangos de edad y sexo.

pruebas cutáneas, incluso en *prick*^{4,5}, preferimos, siempre que fue posible, recurrir primero al CAP para confirmar el diagnóstico.

Cuando tras la anamnesis la causa no era evidente, se solicitó de forma rutinaria: velocidad de sedimentación globular, hemograma, bioquímica general, *prick* con una batería de aeroalergenos (*Dermatophagoides pteronissynus*, polen de gramíneas, olivo, *Artemisa vulgaris*, *Parietaria judaica*, *Plantago lanceolata*, *Chenopodium album*, *Alternaria alternata*, epitelios de gato y perro), alimentos (leche de vaca, huevo, bacalao, *Anisakis simplex*, camarón, plátano, melocotón, melón, miel, cacahuete, nuez, pipas de girasol, avellana, almendra, pistacho, castaña, trigo, soja y mostaza) y látex, serología a hidatidosis, estudio de huevos y parásitos en heces, cuantificación de factores del complemento (C3 y C4), IgE total, 5-hidroxi-indolacético en orina de 24 horas y triptasa sérica.

Considerando la gravedad de las reacciones sufridas por los pacientes, por razones éticas, se evitó la exposición intencionada a los antígenos sospechosos.

En el estudio estadístico se utilizaron la ji cuadrado en tablas de 2 por 2, con la corrección de Yates cuando era preciso.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 1.450 pacientes, 820 mujeres (59,3%) y 630 varones (40,7%), de edades comprendidas entre 1 y 79 años y con una edad media de 25,9 años, una mediana de 20 y una desviación típica de 18,9. Se diagnosticó anafilaxia en 58 casos, lo que supone una incidencia del 4% de todos los pacientes atendidos por primera vez en nuestra consulta de Alergología. Aunque hubo un predominio en el sexo femenino, 32 mujeres (55,2%), esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Su edad media fue de 35,6 años, mayor que la edad media de la muestra total estudiada y superior en el sexo femenino (38,6 años) que en el masculino (32 años). La

Tabla I. Anafilaxia: etiología por grupos en 58 pacientes

	Nº de casos (tanto por ciento)
Medicamentos	36 (62)
Alimentos	14 (24,1)
Himenópteros	5 (8,6)
Idiopática	2 (3,4)
A <i>frígore</i>	1 (1,7)
Inducida por ejercicio	1 (1,7)

mayor incidencia ocurrió entre los 25 a 45 años (figura 1). Fue rara en la infancia. En las mujeres se observó un incremento del número de casos a partir de la adolescencia, que posteriormente se mantuvo.

En cuanto a la etiología la mayor incidencia correspondió a los medicamentos (62%), seguida de los alimentos (24,1%), la alergia a veneno de himenópteros (8,6%), idiopática (3,4%), inducida por ejercicio (1,7%) y en el contexto de urticaria a *frígore* tras baño en agua fría (1,7%) (tabla I).

Los fármacos implicados en un mayor número de casos de anafilaxia pertenecen a las familias de betalactámicos (amoxicilina 15,5%, penicilina G 15,5%, cefazolina 3,4%, cefaclor 1,7%), antiinflamatorios no esteroideos (dipirona magnésica 13,7%, diclofenaco 3,4%, naproxeno 3,4%, ibuprofeno 1,7% y propifenazona 1,7%) y amino-glucósidos (estreptomina 6,8%) (tabla II).

Los alimentos causantes de anafilaxia fueron, por orden de frecuencia: miel 6,8%, leguminosas (lenteja 6,8%, judía verde 6,8%, guisante 5,1%, alubia 5,1%, garbanzo 5,1%, soja 3,4%, altramuza 1,7%) y frutos secos (pipas de girasol 5,1%, cacahuete 3,4%, nuez 1,7%, almendra 1,7%, avellana 1,7%, pistacho 1,7%, castaña 1,7%) (tabla II).

La mayoría de los pacientes con anafilaxia por alergia a veneno de himenópteros fue alérgica al de la abeja (6,8%) y sólo un caso al de la avispa (1,7%) (tabla II).

DISCUSIÓN

La anafilaxia supuso el 4% de los pacientes atendidos por primera vez en nuestra consulta de Alergología.

En conjunto, no hubo predisposición por un determinado sexo, aunque sí existe para algunos antígenos concretos, en función del grado de exposición a los mismos; así la alergia a veneno de himenópteros fue más frecuente en varones y la debida a fármacos en mujeres. Se detectó una incidencia menor en la infancia y en la vejez.

Tabla II. Antígenos causantes de anafilaxia en 58 pacientes

	Nº de casos (tanto por ciento)
Fármacos	
Amoxicilina	9 (15,5)
Penicilina G	9 (15,5)
Dipirona	8 (13,7)
Estreptomicina	4 (6,8)
Cefazolina	2 (3,4)
Diclofenaco	2 (3,4)
Naproxeno	2 (3,4)
Cefaclor	1 (1,7)
Hioscina	1 (1,7)
Lansoprazol	1 (1,7)
Mucopolisacáridos	1 (1,7)
Ibuprofeno	1 (1,7)
Propifenazona	1 (1,7)
Procaina	1 (1,7)
Alimentos	
Miel	4 (6,8)
Lenteja	4 (6,8)
Judía verde	4 (6,8)
Guisante	3 (5,1)
Alubia	3 (5,1)
Garbanzo	3 (5,1)
Pipas de girasol	3 (5,1)
Cacahuete	2 (3,4)
Soja	2 (3,4)
Huevo	1 (1,7)
Castaña	1 (1,7)
Nuez	1 (1,7)
Almendra	1 (1,7)
Avellana	1 (1,7)
Pistacho	1 (1,7)
Altramuz	1 (1,7)
Pescado	1 (1,7)
Leche de vaca	1 (1,7)
Riñón de cerdo	1 (1,7)
Himenópteros	
Veneno de abeja	4 (6,8)
Veneno de avispa	1 (1,7)

La edad media encontrada en una serie americana numerosa⁶ fue de 38 años, muy similar a la nuestra.

Debido a la rapidez con que aparecen los síntomas tras la exposición al antígeno y a la gravedad del cuadro, que precisa atención médica inmediata, la historia clínica es fundamental para establecer una sospecha diagnóstica, que fue obvia en la mayoría de los pacientes estudiados (96,6%); tan sólo en 2 (3,4%) no fue posible establecerla. El diagnóstico etiológico pudo efectuarse en muchos casos mediante la determinación de la Ig E específica frente al antígeno sospechoso o mediante pruebas cutáneas. El

diagnóstico de la anafilaxia producida por fármacos fue problemático, pues sólo en 2 pacientes el CAP fue positivo para amoxicilina con valores de 8 ku/l, en uno a penicilina G (0,86 ku/l) y en otro a procaina (1,8 ku/l). El resultado del CAP a estreptomicina, dipirona magnésica y diclofenaco fue siempre negativo. Sin embargo todos nuestros pacientes con anafilaxia por alergia a veneno de himenópteros y alimentos tuvieron el CAP positivo, lo que permitió confirmar el diagnóstico.

En el 62% de los pacientes diagnosticados de anafilaxia, la etiología fue medicamentosa. En el estudio epidemiológico que nos ocupa (Plasencia 98-99), en el capítulo de alergia a fármacos, la anafilaxia supuso el 17,1% de todas las reacciones a medicamentos. Las familias de los betalactámicos, especialmente amoxicilina y penicilina G, y antiinflamatorios no esteroideos, sobre todo la dipirona magnésica, pirazolona muy utilizada en nuestro medio tanto a nivel ambulatorio como hospitalario, son la causa más común de reacciones anafilácticas en la zona. Llama la atención que el ácido acetilsalicílico, que produjo urticaria y angioedema en el 10,8% de nuestros pacientes con reacciones a fármacos, no estuvo involucrado en ningún caso de anafilaxia. Esto indica que el número de antígenos capaces de desencadenar reacciones anafilácticas es pequeño, pues se limita a aquellos que poseen unas características químicas singulares para hacerlo. Esta afirmación es también válida para la alergia alimentaria, que en nuestro estudio cursó con anafilaxia en el 14% de los pacientes y aunque las frutas (melocotón, melón, plátano...) fueron los alimentos que produjeron más casos de alergia no estuvieron involucradas en ningún episodio de anafilaxia, a diferencia de otros, como la miel, las leguminosas y los frutos secos, que a menudo causaron las reacciones más graves. Algo similar sucede en nuestros pacientes con alergia a veneno de himenópteros, pues sólo el 17,2% cursaron con anafilaxia y aunque hubo más alérgicos al veneno de avispa (82,7%), las reacciones anafilácticas fueron más frecuentes en los alérgicos al veneno de abeja.

Se realizó *prick* y CAP con látex en todos los casos de alergia a frutas y se encontraron 24 pacientes con positividad al mismo; sin embargo, en la mayoría se trataba de sensibilizaciones subclínicas, varios cursaron con urticaria de contacto y ninguno con anafilaxia.

Aunque sistemáticamente se solicitó serología a hidatidosis a todos los pacientes con urticaria o anafilaxia de etiología incierta, no se detectó ninguna positividad. En los últimos 9 años hemos diagnosticado 6 casos de anafi-

laxia por rotura de quiste hidatídico, por lo que aunque el problema existe, es infrecuente.

El caso hallado de anafilaxia inducida por ejercicio fue dependiente de alimentos, con pruebas positivas para frutos secos (cacahuete, nuez, pistacho y avellana) en un paciente polínico.

El tipo de aeroalergenos presentes en cada área geográfica tiene cierta influencia en la alergia alimentaria. En el norte de Extremadura el 47% de nuestros pacientes con alergia respiratoria estuvieron sensibilizados frente al polen de *Artemisa vulgaris*, lo cual explica la elevada incidencia de anafilaxia por algunos alimentos como la miel, que contiene polen de plantas de la familia *Compositae*, o relacionados antigénicamente como los frutos secos, especialmente pipas de girasol, pistacho⁷ y avellana⁸. En este grupo se incluyó también el polen ingerido y la manzanilla⁷. En todos nuestros pacientes con alergia a los alimentos anteriormente mencionados hubo positividad para *Artemisa vulgaris*, por lo que este polen debería incluirse en el estudio de la anafilaxia de etiología incierta o idiopática.

El 58,7% de nuestros pacientes con rinoconjuntivitis y/o asma estuvieron sensibilizados a *Plantago lanceolata*. Hemos relacionado la alergia a este polen con hipersensibilidad a todo tipo de frutas⁹, algunas hortalizas y a látex. Sin embargo, estos productos causan, en términos generales y en este grupo de pacientes polínicos, manifestaciones clínicas más leves como urticaria, habitualmente de contacto y síndrome de alergia oral.

Todos los pacientes con anafilaxia por alergia a leguminosas reaccionaron con varias, lo que apoya la existencia de reactividad cruzada entre ellas.

En el trabajo de Kemp et al⁶, a diferencia del nuestro, hubo una elevada proporción de anafilaxia idiopática (37%), a costa de un porcentaje llamativamente bajo de reacciones anafilácticas por fármacos (20%). En una población infantil, Marguet et al¹⁰ encontraron el 6,4% de formas idiopáticas y el 42,5% por alimentos. En nuestra zona, sin embargo, los medicamentos fueron la primera causa de anafilaxia (62%); en esto coincide con otros estudios españoles^{11,12} que, asimismo, señalan a los betalactá-

micos y a las pirazonas como los fármacos más relevantes. Sin embargo hay una discrepancia en los alimentos más frecuentemente involucrados en episodios de anafilaxia, pues mientras que para el grupo de Vitoria¹² son *Anisakis simplex* y marisco, sin encontrar ningún caso por alergia a miel, para nosotros fueron miel y leguminosas, y no detectamos ningún caso por alergia a *Anisakis simplex*. En los tres trabajos los alimentos fueron la segunda causa, seguida de la alergia a himenópteros. Las cifras porcentuales de anafilaxia idiopática son bajas en los tres estudios: 5,8%¹¹, 4,8%¹².

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alergológica. Factores Epidemiológicos, Clínicos y Socioeconómicos de las Enfermedades Alérgicas en España. Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica y Alergia e Inmunología Abelló, S.A. 1995.
2. Wasserman SI. Anaphylaxis. En Kaplan AP, ed. Allergy, 2nd ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 1997; 565-572.
3. Dreborg S, Frew A. Estandarización de alergenos y pruebas cutáneas. Allergy 1993; 14: 48.
4. Novembre E, Bernardini R, Bertini G, Massai G, Vierucci A. Skin-prick-test-induced anaphylaxis. Allergy 1995; 50: 511-513.
5. Carretero P, Rivas C, Todo P, Gómez B, Nuñez C, Alday E, et al. Anafilaxia tras la realización de prick-test a *Anisakis simplex*. Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1998; 13: 226-228.
6. Kemp SE, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis. A review of 266 cases. Arch Intern Med 1995; 155: 1749-1754.
7. García Ortiz JC, Cosmes PM, López-Asunsolo A. Allergy to foods in patients monosensitized to Artemisia pollen. Allergy 1996; 51: 927-931.
8. Caballero T, Pascual C, García Ara MC, Ojeda JA, Martín Esteban M. Ig E crossreactivity between mugwort (*Artemisa vulgaris*) and hellebore (abellana nux) in sera from patients with sensitivity to both extracts. Clin Exp Allergy 1977; 27: 1203-1211.
9. García Ortiz JC, Cosmes PM, López-Asunsolo A. Melon sensitivity shares allergens with *Plantago* and grass pollens. Allergy 1995; 50: 269-273.
10. Marguet C, Coudere L, Blanc T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: a propos of 44 patients aged 2 months to 15 years. Arch Pediatr 1999; Suppl 1: 72-78.
11. Acero S, Tabar AI, García BE, et al. Anafilaxia: diagnóstico etiológico. Alergol Inmunol Clin 1999; 14: 133-137.
12. Bernedo N, Anda M, González I, et al. Revisión de Anafilaxia 1994-1999. Alergol Inmunol Clin 2001; 16: 178-196.