



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE



Movilizados por la Infancia
Hospital de Niños
Dr. Luis Calvo Mackenna
Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica

Anafilaxia: Diagnóstico

Dra. Camila Valdés Alvear

Inmunóloga

Universidad de Chile

Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna

Centro del Alérgico

¿Cómo se
diagnostica?

¿Qué es la
anafilaxia?



¿Existen
diferencias
según la edad?

¿Qué
biomarcadores son
útiles y cuándo
solicitarlos?



¿Qué es la Anafilaxia?



Introducción

- ✓ Reacción de hipersensibilidad **sistémica**
- ✓ Inicio **rápido** : 0 \square 2 horas
*Síndrome α – gal (>2 \square 6-8 horas)
- ✓ Clínica **variada**
- ✓ Potencialmente **mortal**



Múltiples definiciones ...

2001



EAACI



National Institute of Allergy and Infectious Diseases

USA/NIAID



A World Federation of Allergy, Asthma & Clinical Immunology Societies



2022



Brighton collaboration

A program of the Task Force for Global Health

Brighton Collaboration Working Group—International

Table 4
Anaphylaxis Definitions 2001 to 2021

Country, region, or organization	Date	Definition	Reference
EAACI	2001	Anaphylaxis is a severe, life-threatening, generalized or systemic hypersensitivity reaction	Johansson et al. ¹ 2001
ASCIA	2004	Anaphylaxis is a rapidly evolving generalized multi-system allergic reaction characterized by one or more symptoms or signs of anaphylaxis involving two or more organ systems, and involvement of at least two systems such as the skin and/or gastrointestinal tract.	Braganza et al. ² 2006 and Turner et al. ³ 2006
USA/NIAID	2006	Anaphylaxis is a serious allergic reaction that is rapid in onset and may cause death (see Table 1 for NIAID anaphylaxis criteria)	Sampson et al. ⁴ 2006
Brighton Collaboration Working Group—International	2007	Anaphylaxis is an acute hypersensitivity reaction with multi-organ system involvement that can present as, or rapidly progress to, a severe life-threatening reaction. It may occur after exposure to allergens from a variety of sources including food, aeroallergens, insect venom, drugs, and immunizations. Anaphylaxis is set apart from simple allergic reactions (eg, urticaria, allergic rhinitis, asthma) by the simultaneous involvement of several organ systems.	Rüggeberg et al. ⁵ 2007
US JTFPP guidelines	2010	Anaphylaxis is an acute, life-threatening systemic reaction with varied mechanisms, clinical presentations, and severity that results from the sudden systemic release of mediators from mast cells and basophils.	Lieberman et al. ⁶ 2010
WAO	2011	Anaphylaxis is a serious life-threatening generalized or systemic hypersensitivity reaction and a serious allergic reaction that is rapid in onset and might cause death.	Simons et al. ⁷ 2011
Pakistan	2013	Anaphylaxis is a serious allergic reaction that is rapid in onset and may cause death.	Khan et al. ⁸ 2013
EAACI	2014	Anaphylaxis is a severe (potentially) life-threatening generalized or systemic hypersensitivity reaction. This is characterized by being rapid in onset with life-threatening airway, breathing, or circulatory problems and is usually, although not always, associated with skin and mucosal changes.	Murraro et al. ⁹ 2014
Germany	2016	Anaphylaxis is a severe, life-threatening, generalized or systemic hypersensitivity reaction. Grade 1: local with no systemic symptoms. Grade 2: mild/moderate systemic reaction with skin and/or GI. Grade 3: severe anaphylaxis, systemic with respiratory and/or cardiovascular involvement	Niggemann and Beyer. ¹⁰ 2016
ASCIA	2016	Any acute-onset illness with typical skin features (urticarial rash or erythema/flushing, and/or angioedema), PLUS involvement of respiratory and/or cardiovascular and/or persistent severe gastrointestinal symptoms; or any acute onset of hypotension or bronchospasm or upper airway obstruction where anaphylaxis is considered possible, even if typical skin features are not present.	ASCIA Clinical Update ¹¹
WHO ICD-11	2019	Anaphylaxis is a severe, life-threatening systemic hypersensitivity reaction characterized by being rapid in onset with potentially life-threatening airway, breathing, or circulatory problems and is usually, although not always, associated with skin and mucosal changes.	World Health Organization 2021 ¹²
WAO	2019	Anaphylaxis is a serious systemic hypersensitivity reaction that is usually rapid in onset and may cause death. Severe anaphylaxis is characterized by potentially life-threatening compromise in breathing and/or the circulation and may occur without typical skin features or circulatory shock being present.	Turner et al. ¹³ 2019 and Cardona et al. ¹⁴ 2020
EAACI	2020	Anaphylaxis is a severe allergic reaction. [Defined in the context of when to use epinephrine autoinjector].	Kraft et al. ¹⁵ 2020
ASCIA	2021	Any acute-onset illness with typical skin features (urticarial rash or erythema/flushing and/or angioedema), plus involvement of respiratory and/or cardiovascular and/or persistent severe gastrointestinal symptoms; or any acute onset of hypotension or bronchospasm or upper airway obstruction where anaphylaxis is considered possible, even if typical skin features are not present.	ASCIA ¹⁶ 2021
Brighton Collaboration Working Group	2022	Anaphylaxis presents acutely and leads to a marked change in an individual's previous stable condition and is characterized by the following: rapid progression of symptoms and signs which typically affects multiple body systems (skin/mucosa/respiratory/cardiovascular/gastrointestinal) at the same time or sequentially but occurring in a short period of time (within 1 hour of onset of the first symptoms or signs).	Gold et al. ¹⁷ 2022

Abbreviations: ASCIA, Australian Society of Clinical Immunology and Allergy; EAACI, European Academy Allergy and Clinical Immunology; GI, gastrointestinal; JTFPP, Joint Task Force on Practice Parameters; NIAID, National Institute of Allergy and Infectious Disease; PP, practice parameter; WAO, World Allergy Organization; WHO, World Health Organization.

Anafilaxia: NIAID-FAAN 2006 (Sampson et al.)

National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network

Inicio agudo (minutos u horas) con compromiso de piel y/o mucosas (Ej. Urticaria generalizada, prurito o flushing, edema de labios, úvula o lengua), y **al menos uno de los siguientes:**

1. Compromiso respiratorio (disnea, sibilancias, estridor, hipoxemia, disminución del PEF)
2. Hipotensión o síntomas de disfunción orgánica (hipotonía, shock, síncope, incontinencia)

Dos o más de los siguientes (con ocurrencia rápida post exposición a un **PROBABLE** alérgeno)

1. Compromiso mucocutáneo
2. Compromiso respiratorio
3. Hipotensión o síntomas asociados
4. Síntomas gastrointestinales persistentes

Hipotensión post exposición con alérgeno **CONOCIDO** para el paciente:

1. Niños: PAS baja (específicos para la edad) o disminución de PAS >30%
1 mes – 1 año: < 70mmHg. 1 año – 10 años: <70 mmHg + (edad x 2)
2. Adolescentes y adultos (desde los 11 años): PAS < 90mmHg o disminución de PAS > 30% de la basal

Anafilaxia: NIAID-FAAN 2006 (Sampson et al.)

National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network

Campbell et al., 2012 (Retrospectivo)

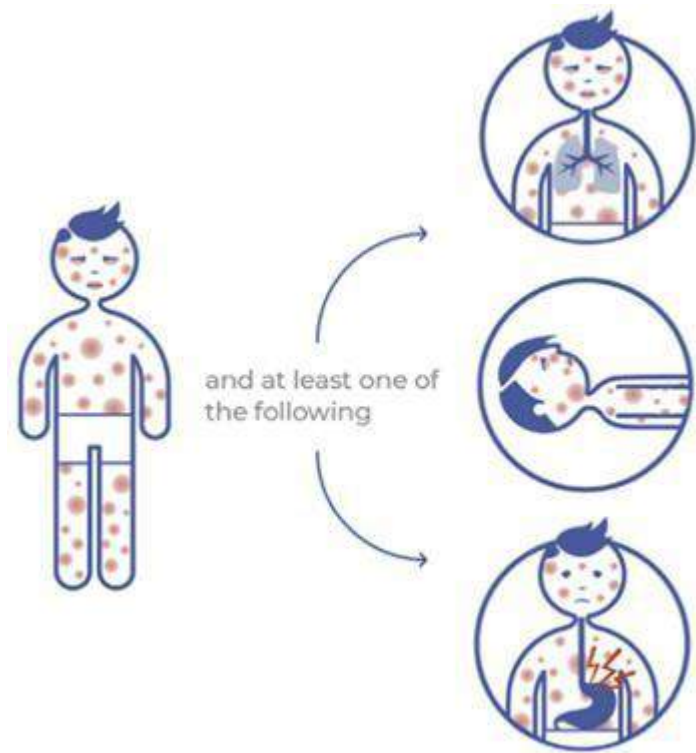
- ✓ **Población total:** 214 pacientes en urgencias.
- ✓ **Niños (<18 años):** 53 pacientes (≈ 24.8% de la muestra)
- ✓ **Resultados:**
 - Sensibilidad: **96.7%**
 - Especificidad: **82.4%**



Loprinzi-Brauer et al., 2016 (Prospectivo)

- ✓ **Población total:** 174 pacientes reclutados prospectivamente.
- ✓ **<18 años:** 36 pacientes (≈ 21% de la muestra).
- ✓ **Resultados:**
 - Sensibilidad: **95.1%**
 - Especificidad: **70.8%**

Anafilaxia: WAO, 2020



Cualquiera de los 2 siguientes criterios

1. **Inicio agudo** (minutos a horas) de un síndrome que afecta **piel o (por ejemplo, urticaria generalizada, prurito o eritema/rubor, edema de labios-lengua-úvula), junto con al menos uno de los siguientes:**
 - a. Compromiso **respiratorio** (por ejemplo, disnea, sibilancias, estridor, disminución del flujo espiratorio pico, hipoxemia)
 - b. Descenso de la **presión arterial** o síntomas asociados de **disfunción orgánica** (por ejemplo, hipotonía, síncope, incontinencia)
 - c. **Síntomas gastrointestinales severos** (por ejemplo: dolor abdominal tipo cólico severo, vómitos a repetición), especialmente cuando los alérgenos **no son alimentarios**

Anafilaxia: WAO, 2020

2. Comienzo agudo (minutos a algunas horas) de **hipotensión^a, o broncoespasmo^b, o compromiso laríngeo^c** después de la exposición a **un alérgeno conocido o altamente probable** para el paciente, incluso en ausencia del compromiso mucocutáneo típico.

^aHipotensión: disminución de la PA sistólica superior al 30% con respecto al valor basal de la persona, **O**

i. Lactantes y niños < 10 años:

PA sistólica < (70 mmHg + [2 x edad en años])

ii. Adultos y niños > de 10

años: PA sistólica <90 mmHg.

^b Se excluyen los síntomas respiratorios inferiores desencadenados por alérgenos inhalantes comunes o alérgenos alimentarios que se perciben como causantes de reacciones "inhalatorias" en ausencia de ingestión.

^c Estridor, cambios vocales, odinofagia.

Los signos cutáneos están ausentes en el **10-20%** de las reacciones de anafilaxia, y esto puede dar lugar a retrasos en el reconocimiento de la anafilaxia.

***Pendiente validar criterios con estudios futuros**

Anaphylaxis definition, overview, and clinical support tool: 2024 consensus report—a GA²LEN project



G = Global
A = Allergy
A = Asthma
L = and
EN = European Network

Timothy E. Dribin, MD, Antonella Muraro, MD, PhD, Carlos A. Camargo Jr, MD, DrPH, Paul J. Turner, FRCPCH, PhD, Julie Wang, MD, Graham Roberts, DM, et al



- ✓ Agosto 2023 □ Junio 2024
- ✓ Panel multidisciplinario de 46 expertos
 - 14 países
 - 31 organizaciones médicas
 - 15 asociaciones de pacientes (solo definición*)
 - Especialidades: Alergias/Inmunología, Emergencias, Anestesia, Cuidados Intensivos, Epidemiología/Salud Pública, Atención Primaria, Neumología.

Consensus anaphylaxis definition



Expert Agreement

Anaphylaxis is a serious allergic (hypersensitivity) reaction that can progress rapidly and may cause death. It may involve the skin/mucosa (includes lip/tongue), respiratory (lungs, breathing), cardiovascular (heart, blood pressure), and/or gastrointestinal (stomach/gut) systems. Life-threatening anaphylaxis is characterized by respiratory and/or cardiovascular involvement and may occur without skin/mucosa involvement.

“Reacción alérgica grave (hipersensibilidad) que puede progresar rápidamente y causar la muerte”

Potencialmente mortal

Compromiso respiratorio

Compromiso cardiovascular

Ausencia de síntomas mucocutáneo

Anaphylaxis is **likely** when any one of the following three criteria are fulfilled

- 1 No Known[†] Allergen Exposure**
Sudden onset of an illness (minutes to several hours) with **Skin / Mucosal** involvement AND **either**:
 - **Respiratory** involvement
 - **Cardiovascular** involvement
- 2 Likely or Known[†] Allergen Exposure**
Sudden onset of **two** or more of the following:
 - **Skin / Mucosal** involvement
 - **Respiratory** involvement
 - **Cardiovascular** involvement
 - Severe **Gastrointestinal** involvement[‡]
- 3 Known[†] Allergen Exposure**
Sudden onset of **either**:
 - **Respiratory** involvement after exposure to a non-inhaled allergen
 - **Cardiovascular** involvement

Clinical support tool

Expert Agreement



Anaphylaxis Organ Systems§



Skin

urticaria, flushing, erythema, facial swelling

Infants may also have mottling



Mucosal

lip, tongue, or oropharyngeal swelling, severe throat tightness, difficulty swallowing

Infants may also have repetitive lip licking



Respiratory

wheezing, increased work of breathing[¶], hypoxemia, cough, dyspnea

Laryngeal: stridor, voice change

Infants may also have a hoarse cry



Cardiovascular

hypotension, syncope, dizziness, unexplained change in mental status

Infants may also have persistent unexplained tachycardia



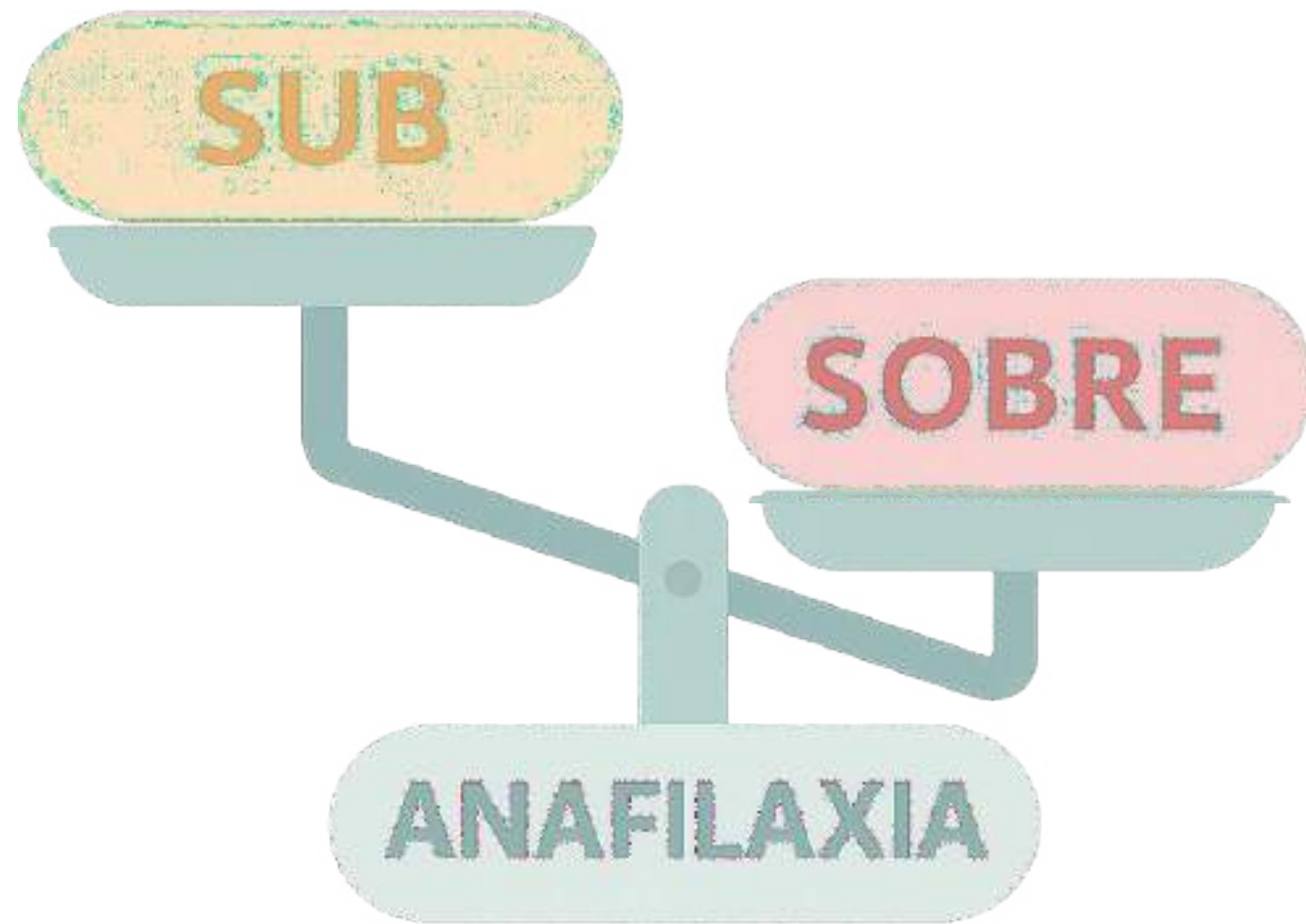
Gastrointestinal

severe crampy abdominal pain, repetitive vomiting, diarrhea

¿Cómo se diagnostica?



Anafilaxia



- ✓ El diagnóstico es **clínico**.
- ✓ Criterios WAO/ GA²LEN tienen finalidad de **simplificar** criterios NIAID/FAAN.
Herramienta de apoyo clínico
Ayudan □ no perder casos (> sensibilidad)
- ✓ **No existe examen específico** de laboratorio que confirme anafilaxia.
- ✓ Riesgo de **subdiagnóstico** (no reconocer casos) o **sobrediagnóstico** (etiquetar en exceso).

¿Existen diferencias según la edad?



Lactantes

- ✓ Alta sospecha **clínica**
- ✓ No verbalizan síntomas
- ✓ Cambios conductuales **irritabilidad, somnolencia, apego al cuidador o llanto inconsolable.**



✓ Otros síntomas:

Piel y mucosas: moteado, sacar o tirar de la lengua, lamerse los labios repetidamente, tirarse de las orejas, frotarse los ojos.

Gastrointestinal: regurgitación, singulto, arqueado de espalda, dolor abdominal intenso, rechazo alimentario

Otros: hipotonía, llanto ronco, taquicardia persistente inexplicada

Development and Evaluation of Modified Criteria for Infant and Toddler Anaphylaxis

Anna Handorf, MD^{a,b,*}, Ian R. Roy, MPH^{a,b,*}, Ari Cohen, MD^{a,c}, Carlos A. Camargo Jr., MD, DrPH^c, Timothy E. Dribin, MD^d, Michael Pistiner, MD, MMSc^a

Crterios modificados vs NIAID/FAAN

- ✓ Retrospectivo (n:175)
- ✓ Identifican **98% vs 85%** de anafilaxias (p<0.001)
- ✓ Más sensibles a:
Signos cardiovasculares (+43%)
Síntomas respiratorios (+32%)



33%: <1 año

100% vs 77% (↑22,8%, p<0.001)



39% : 1-3 años

96% vs 85% (↑10,3%, p=0.04, NS)



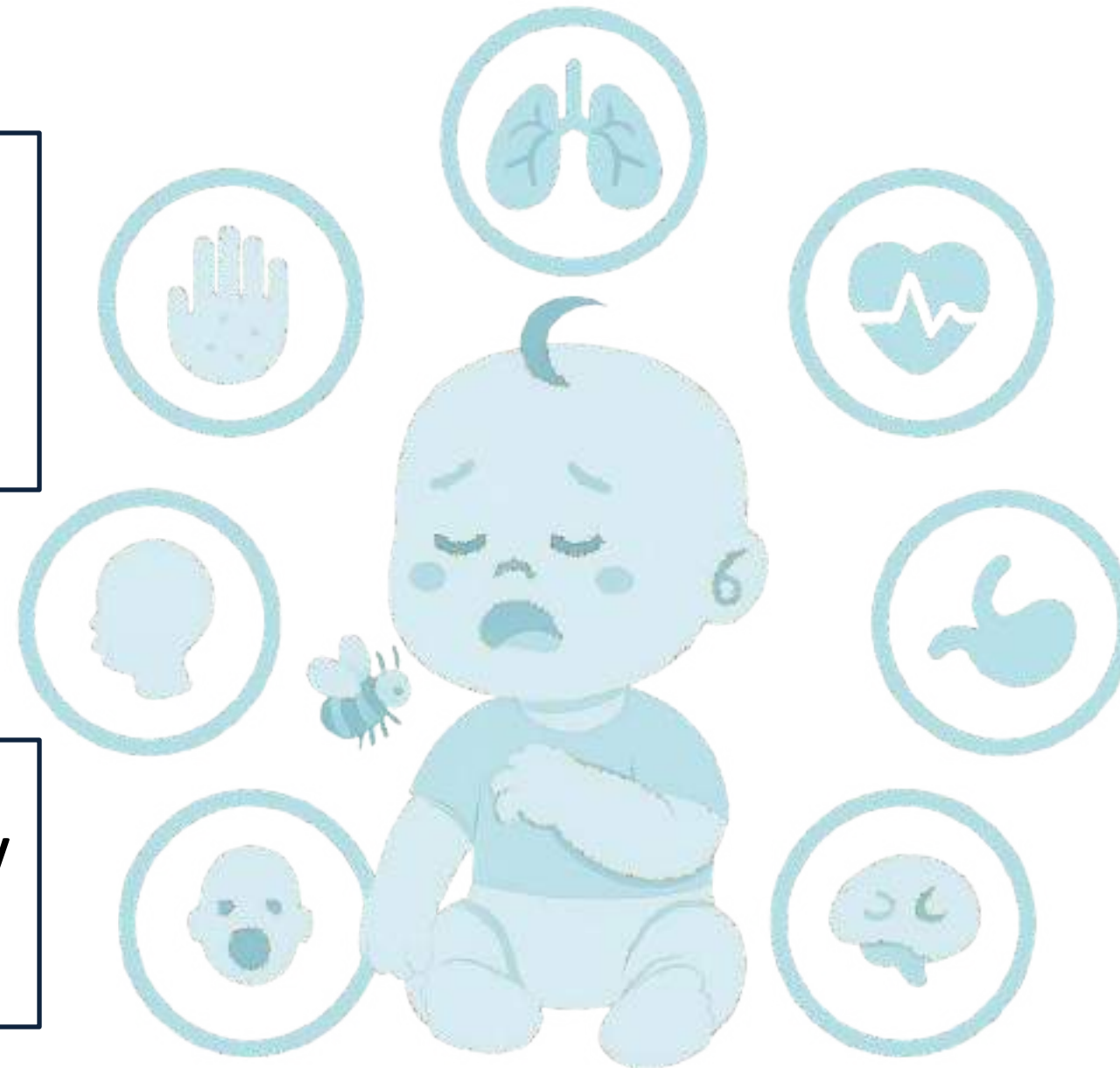
29%: ≥ 3 -6 años

98% vs 92% (↑6,5%, p=NS)

Anafilaxia: Criterios modificados

Tos
Voz/llanto ronco, edema
lengua o úvula
Signos de dificultad
respiratoria

Exacerbación de eccema
Prurito de piel, lengua, ojos y
oídos Edema labios, oídos,
ojos, cara y extremidades



Taquicardia
Disminución de la perfusión
Cambios conductuales o de
estado mental súbitos no
atribuibles a otra causa

Dolor abdominal tipo cólico o
disconfort
Diarrea

Etiología

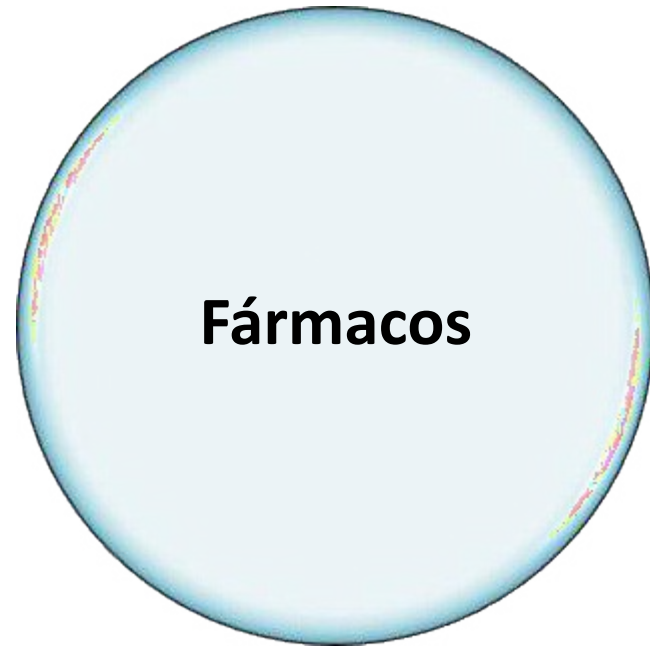
Frecuencia depende de la edad, zona geográfica y estilo de vida



Alimentos

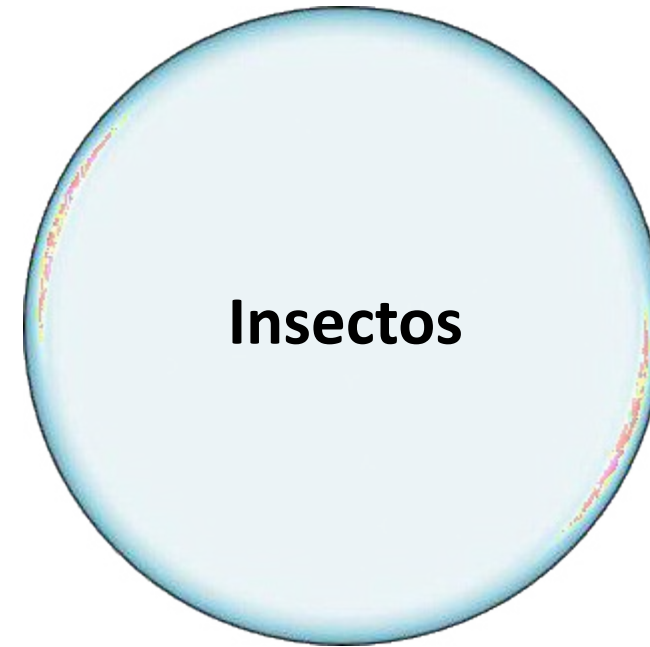
- Leche de vaca
- Huevo de gallina
- Durazno
- Maní
- Semillas
- Mariscos
- Frutos secos
- Trigo y trigo

sarraceno Apio



Fármacos

- Analgésicos
- Antibióticos
- Biológicos
- Quimioterápicos
- Medios de contraste
- Inhibidores de bomba de protones



Insectos

- Veneno de abeja y avispa
- Hormigas de fuego
- Tábanos

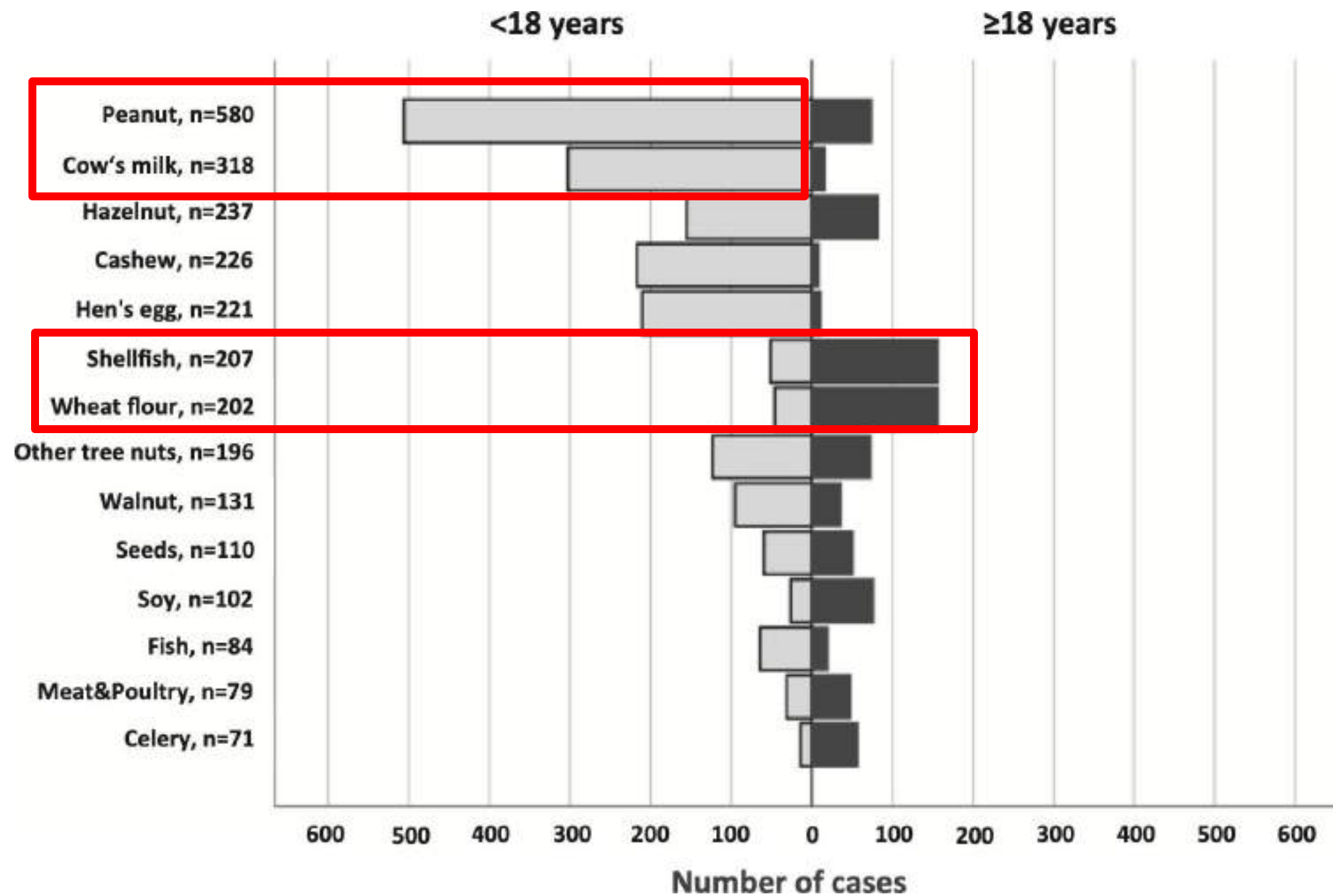


**Desconocido
o
"Idiopático"**

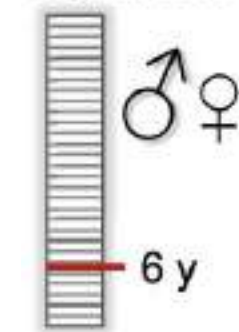
- Más Frecuente en adultos (30-60%)
- En niños 10-22%

Anafilaxia IgE mediada por alimentos

Food-Induced Anaphylaxis: Data From the European Anaphylaxis Registry



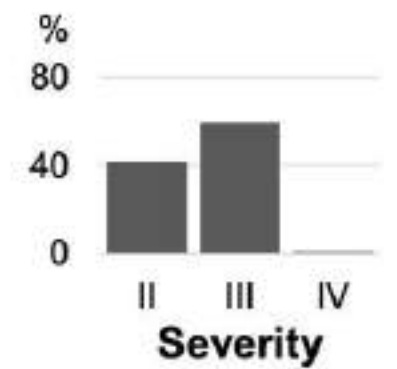
Age / Sex



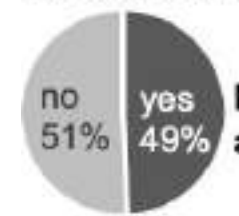
N=580

Association

- no symptom or comorbidity association

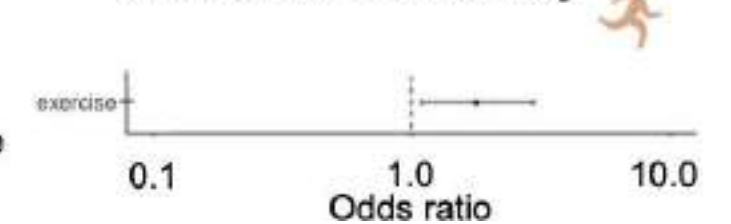


Recurrent anaphylaxis



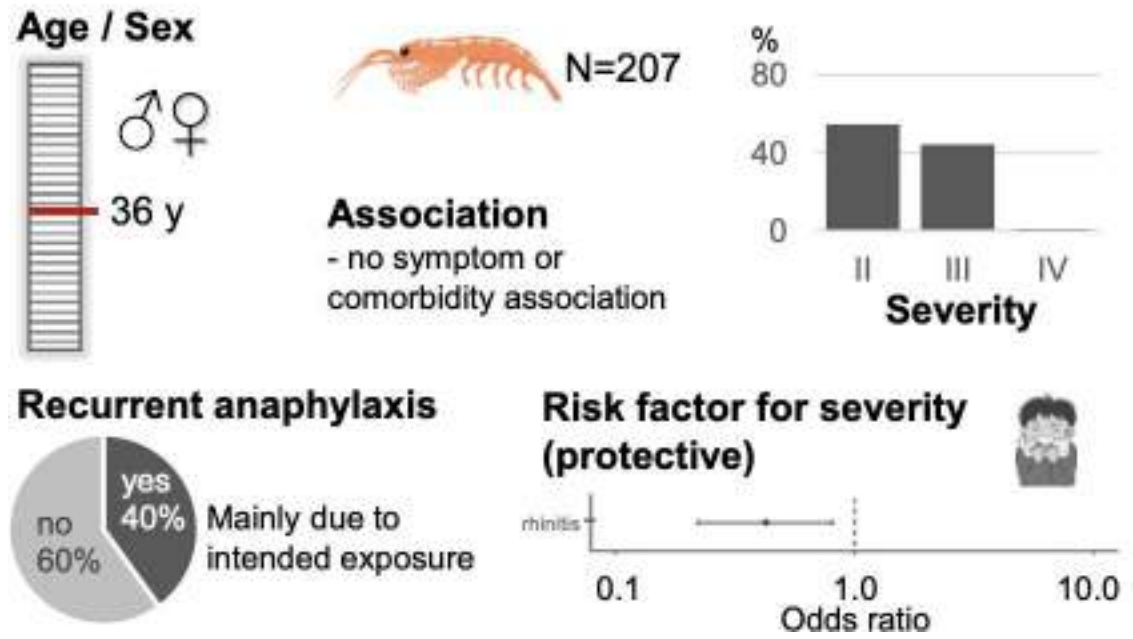
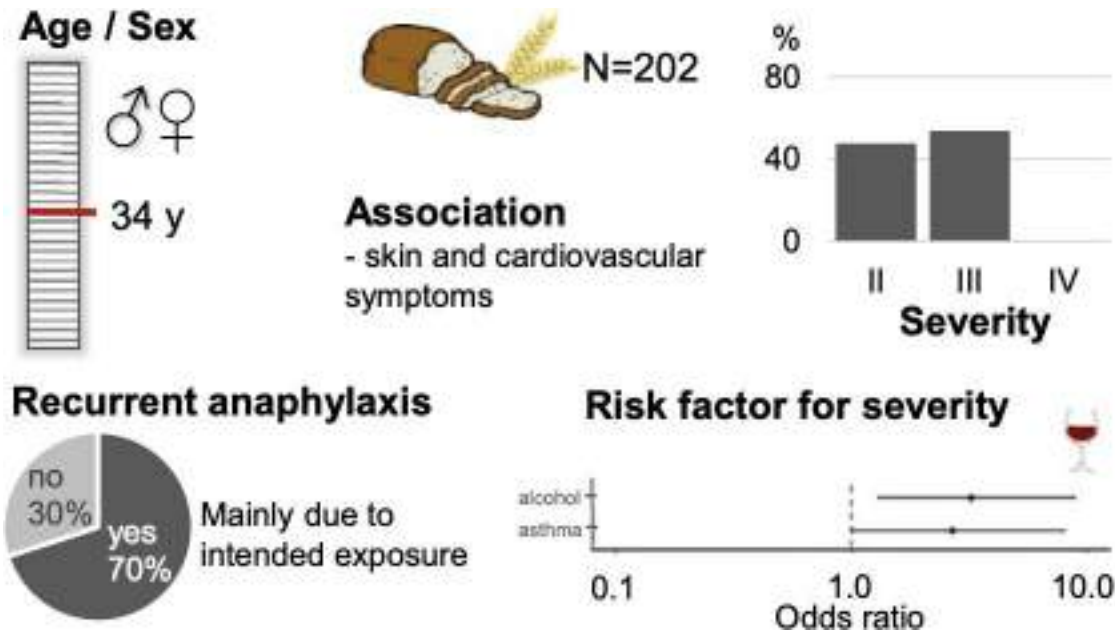
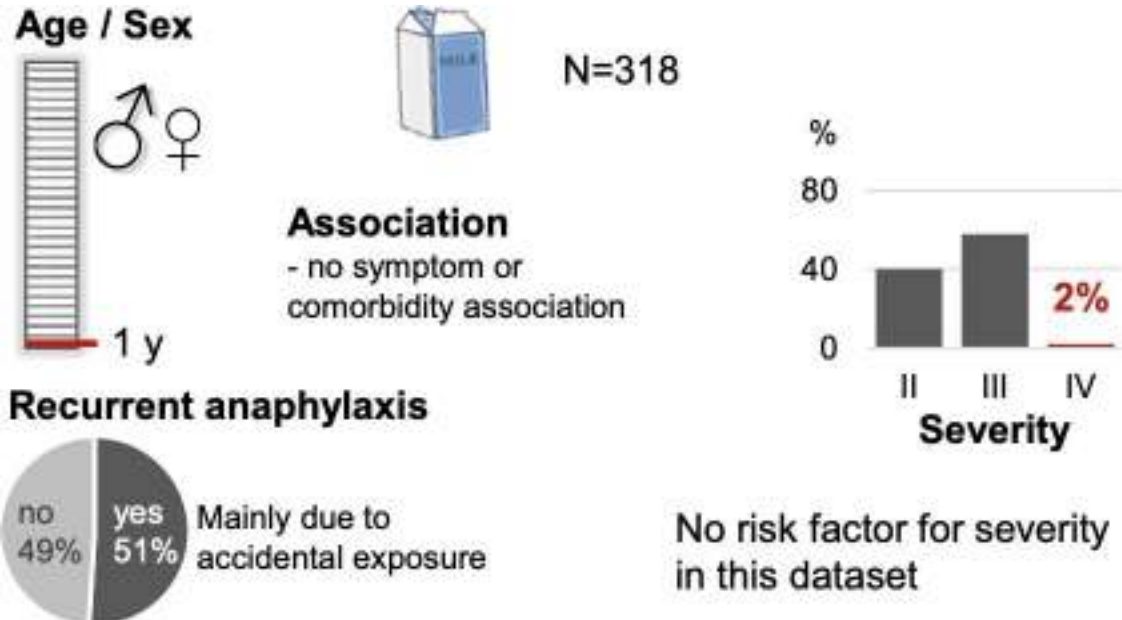
Mainly due to accidental exposure

Risk factor for severity



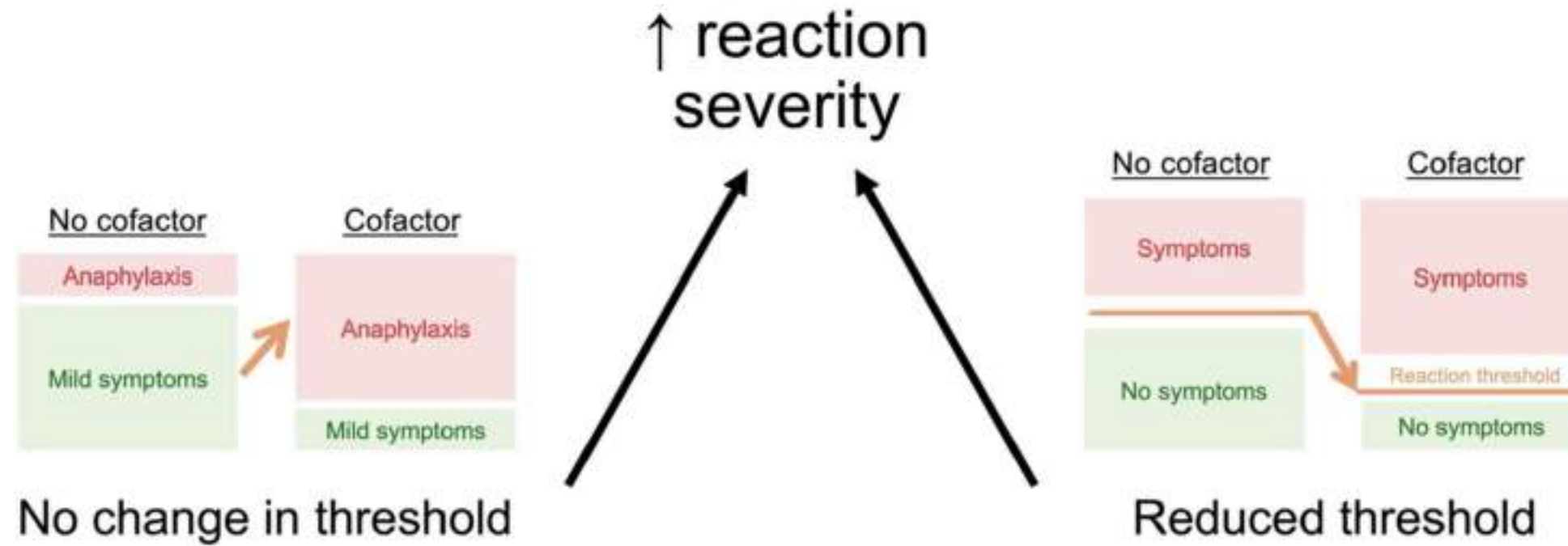
Anafilaxia IgE mediada por alimentos

Food-Induced Anaphylaxis: Data From the European Anaphylaxis Registry

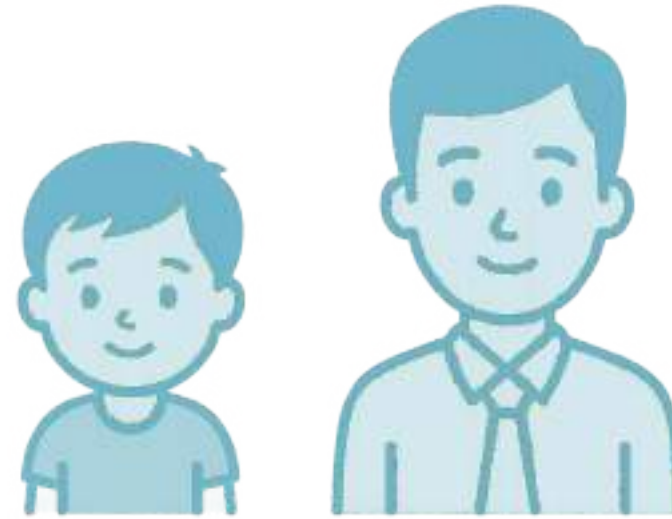


Cofactores

Factores intercurrentes que  el umbral y/o  severidad



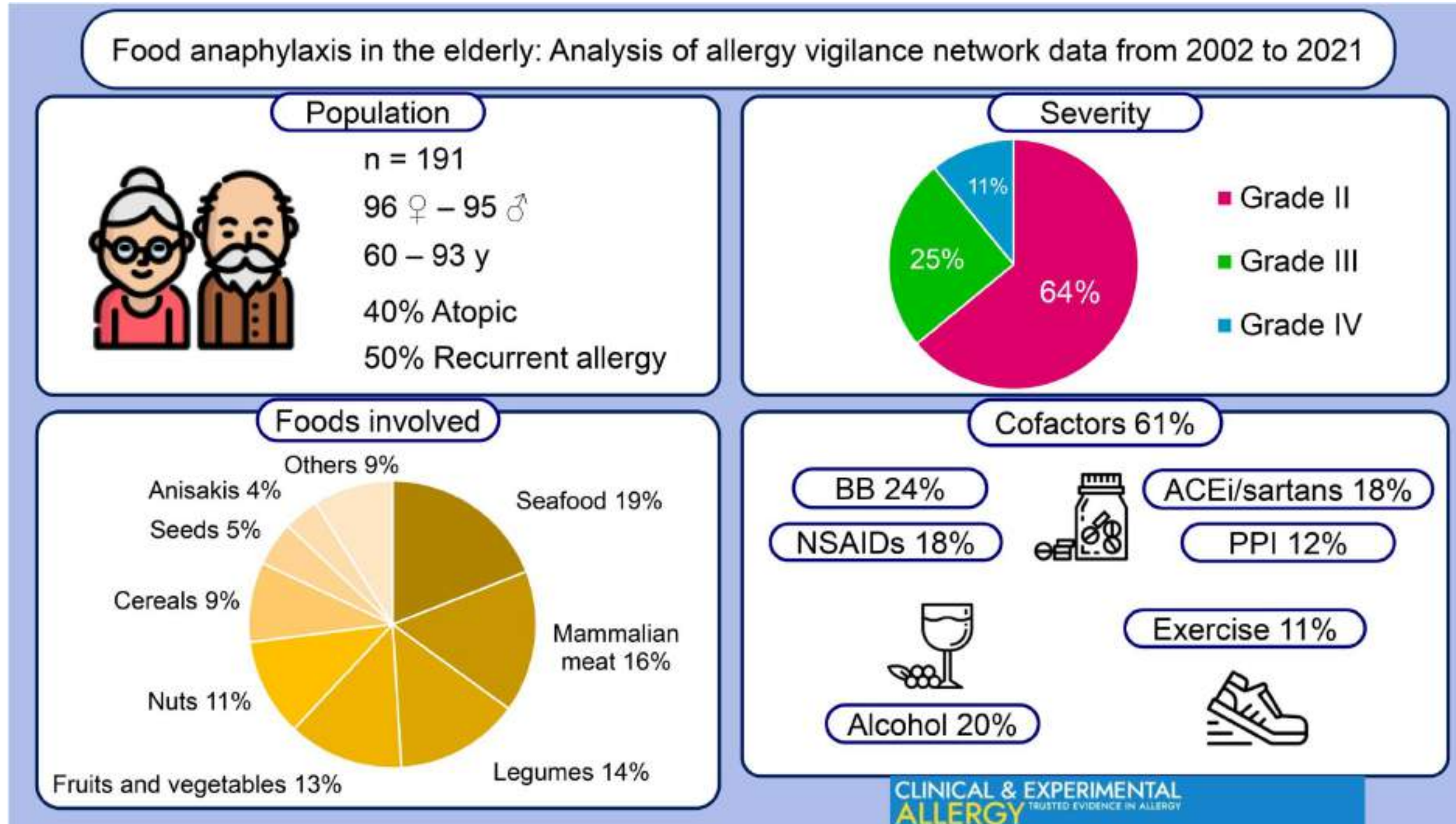
Cofactores



Niños y adolescentes	Adultos
14-18% de anafilaxias (40% AA) Ejercicio, Infecciones Adolescentes: AINEs, OH, menstruación	30% de las anafilaxias (58% AA) Ejercicio, AINEs, OH privación de sueño

Anafilaxia por alimentos: Adulto

mayor



**¿Qué biomarcadores son
útiles y cuándo solicitarlos?**





Roy Khalaf^a, Connor Prosty, MD^a, William Davalan^a, Elissa Abrams, MD^b, Mohammed Kaouache, PhD^c, and Moshe Ben-Shoshan, MD^{a,d} *Montreal, QC and Winnipeg, MB, Canada; and Riyadh, Saudi Arabia*




TABLE I. General characteristics of biomarkers

Biomarker	Handling	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Tryptase (n = 378)	Measured using ImmunoCAP, collected within 2 hours of reaction, baseline tryptase used when available	49.0% (42.0%-56.0%) Rule of Twos: 62.0% (55.0%-68.0%) >11.4 ng/mL: 36.0% (29.0%-43.0%)	82.0% (77.0%-86.0%) Rule of Twos: 83.0% (78.0%-88.0%) >11.4 ng/mL: 84.0% (80.0%-88.0%)
Histamine	Fluorometric method, must be processed immediately or kept at 4°C, shorter half-life requires rapid measurement	76.0% (68.0%-82.7%)	69.0% (59.1%-77.6%)
PAF	Blood samples processed using PAF-scintillation proximity assay and stored at -80°C	64.0%	100.0%
PAF-AH	Blood samples centrifuged at 4°C for 10 minutes and stored at -80°C	100.0%	60%
Urinary PGD2	Measured using liquid chromatography tandem mass spectrometry, collected before and at intervals after oral challenge test	70.5%	94.6%

CI, Confidence interval; PAF-AH, platelet-activating factor-acetylhydrolase; PGD2, prostaglandin D2.

Triptasa sérica

Características

- ✓ Serinoproteasa de mastocitos
- ✓ Marcador de degranulación
- ✓   15 min - 3 hrs
- ✓  **Valores normales no descartan una anafilaxia**

Usos

- ✓ Apoyo diagnóstico
> utilidad en anafilaxia perioperatoria
- ✓ Diagnóstico diferencial (Ej vasovagal/hipovolemia en perioperatorio)
- ✓ Estudio de entidades subyacentes (HαT, trastornos del mastocito)



Triptasa aguda > 1.2 × triptasa basal + 2 ng/mL

Take-home messages



Take-home messages

Diagnóstico clínico: ante la sospecha, **tratar; no esperar exámenes**

Necesidad de avanzar hacia una definición **práctica y universal con criterios de gravedad unificados**



Usar con cautela criterios WAO 2020 y GA²LEN : **no validados, solo apoyo diagnóstico**

Registrar anamnesis detallada y cofactores

Prioridad implementar registros multicéntricos/nacionales □ convertir datos en **evidencia** y en **políticas públicas**





Muchas Gracias

c_valdes@uchile.cl