

## PROTOCOLO ANAFILAXIA EN ANESTESIA

### Servicio de Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor

### Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

### Itziar de la Cruz García-Dihinx

#### 1.- Introducción

En el período perioperatorio se administran un gran número de fármacos en un corto periodo de tiempo. Cuantos más fármacos se administran mayor es el riesgo de presentar reacciones adversas. Además de los factores genéticos, la dosis, la duración del tratamiento y la vía de administración juegan un papel importante en el desarrollo de la alergia a fármacos. La vía intravenosa “bypasea” las defensas naturales y los antígenos se pueden unir directamente a los mastocitos y basófilos que suscitan la liberación inmediata y masiva de mediadores de la anafilaxia.

#### 2.- Terminología

Hipersensibilidad: Síntomas y signos, objetivamente reproducibles, que se inician por la exposición a un estímulo determinado a una dosis que es tolerada por sujetos normales.

Anafilaxia: Reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica severa, de inicio brusco y/o explosivo que afecta a múltiples órganos y sistemas y que amenaza la vida.

Alergia: Es una reacción de hipersensibilidad iniciada por mecanismos inmunológicos.

El término anafilaxia *alérgica o inmunomediada* debe utilizarse cuando en la reacción está implicado un mecanismo inmunológico, normalmente mediado por anticuerpos IgE o IgG. Suele ser el 52-66% de las reacciones perioperatorias.

El término anafilaxia *no-alérgica o no inmunomediada*, describe exactamente la misma clínica, pero en este caso el mecanismo responsable de la reacción no está mediado inmunológicamente. La clínica es el resultado de la liberación directa y no específica de mediadores vasoactivos y proinflamatorios al torrente circulatorio.

### 3.- Epidemiología

La incidencia exacta de las reacciones de anafilaxia perioperatorias no se conoce. En los estudios publicados, la gran mayoría retrospectivos, la incidencia estimada es de 1/5.000 a 1/20.000 anestésias. Según un estudio publicado en 2015 y realizado por la Universidad de Navarra, 1/385 anestésias. Esta variabilidad se debe a múltiples factores: estudios retrospectivos, reacciones no diagnosticadas, comunicación voluntaria del incidente, definiciones no consensuadas de la anafilaxia y de los grados de severidad, metodología del diagnóstico inmediato de pruebas de laboratorio diferente entre los distintos estudios, metodología de las pruebas cutáneas no estandarizada y universal y tendencia a registrar únicamente las reacciones graves.

Más de la mitad de estas reacciones ocurren durante la inducción de la anestesia.

La mortalidad publicada oscila entre 3-9% según el país. La morbilidad más severa se asocia a pacientes con lesión cerebral anóxica.

### 4.- Fisiopatología de las reacciones de anafilaxia

La anafilaxia es un síndrome que afecta a múltiples órganos y sistemas. Las manifestaciones clínicas son consecuencia de la liberación aguda al torrente circulatorio de gran cantidad de mediadores vasoactivos y proinflamatorios almacenados en los gránulos de los mastocitos y basófilos.

En las reacciones IgE mediadas tras una exposición inicial al antígeno, en individuos susceptibles, las células plasmáticas producen anticuerpos IgE que se fijan en la membrana de los mastocitos y basófilos. Si se produce una nueva exposición al antígeno o a una sustancia con estructura antigénica similar, éste se unirá como mínimo a dos moléculas de anticuerpos IgE fijados a los receptores de alta afinidad (FcIgE) en las membranas de los mastocitos y los basófilos, produciendo la agregación de dichos receptores y liberación de los mediadores previamente almacenados “preformados” o la producción de nuevos mediadores “mediadores ex novo”, que son los responsables de las manifestaciones clínicas.

Las reacciones de hipersensibilidad no-alérgicas, clínicamente son indistinguibles de las reacciones de hipersensibilidad alérgica (inmunomediadas), pero el mecanismo de activación es distinto; pueden producirse por activación del complemento y/o bradiquininas o por la activación directa de los mastocitos y/o basófilos.

Se han identificado una gran cantidad de mediadores proinflamatorios implicados en la anafilaxia. Entre ellos hay mediadores preformados (histamina, triptasa, heparina, citocinas, factor de necrosis tumoral, etc), mediadores que se generan en minutos (factor

activador de las plaquetas, prostaglandina D2 y leucotrienos) y mediadores que se producen en horas (interleucinas, factor estimulante de las colonias de macrófagos, factor estimulante de colonias granulocíticas-monocíticas). También está descrita la activación de la cascada del complemento y de la fibrinólisis.

Aunque los mastocitos y los basófilos juegan el papel principal, también se han implicado otras células como eosinófilos, plaquetas, monocitos, macrófagos, células endoteliales y células presentadoras de antígeno. Este gran número de mediadores hace que se produzcan mecanismos de retroalimentación que inician, amplifican y perpetúan la anafilaxia .

La histamina es probablemente el mediador más importante y el que más rápido produce los síntomas. Actúa a través de los receptores H1 y H2. Los receptores H2 actúan directamente en el músculo liso de los vasos, mientras que los receptores H1 actúan indirectamente estimulando la producción de óxido nítrico. De esta manera, se produce vasodilatación del lecho vascular con aumento de la permeabilidad, causando enrojecimiento de la piel, disminución de las resistencias periféricas y movimiento de fluidos al espacio extravascular. A nivel cardíaco, los receptores H2 estimulan la frecuencia cardíaca y la contractibilidad, lo que aumenta el consumo de oxígeno. Por otra parte, los receptores H1 aumentan aún más la frecuencia cardíaca y producen vasoespasmo de las arterias coronarias, que puede llegar a producir un infarto de miocardio a pesar de coronarias sanas. Es lo que se conoce como síndrome de Kounis o infarto alérgico . La histamina también provoca broncoconstricción y aumento de la viscosidad de las secreciones mucosas.

## **5.- Fármacos y/o sustancias implicadas en las reacciones de anafilaxia perioperatoria**

Los relajantes neuromusculares (RNM) causan entre el 50-70% de estas reacciones, seguidas por el látex (12-16.7%) y los antibióticos (15%). Sin embargo, hay que tener presente que cualquier fármaco o sustancia administrada en el perioperatorio puede provocar anafilaxia, habiéndose descrito reacciones a coloides, hipnóticos intravenosos, opioides, protamina, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), clorhexidina, contrastes iodados, benzodiazepinas, anestésicos locales, etc. Los únicos fármacos en los que no se ha descrito ninguna reacción anafiláctica perioperatoria son los hipnóticos halogenados.

En el estudio de Berroa y colaboradores realizado en España, la incidencia de reacciones es de 1/385 anestias. Los agentes etiológicos responsables fueron los RNM (33%), amoxicilina-clavulánico (20%) y látex (13,3%).

En la población general los fármacos más implicados en las reacciones alérgicas son los antibióticos (42-53%) y los AINE (14-27%) . La mayor incidencia de reacciones a AINE en nuestro medio, fundamentalmente pirazolonas, es debido a que el metamizol no está comercializado en otros países. En anestesia los signos y síntomas de la anafilaxia habitualmente comienzan inmediatamente (5-10 min) después de la administración intravenosa del agente responsable, pero pueden ocurrir en tan sólo unos segundos. Sin embargo, la anafilaxia al látex y antisépticos suele ser más tardía y generalmente ocurre durante el mantenimiento de la anestesia por la absorción del alérgeno por las mucosas, por la piel, o al soltar el torniquete. Es importante realizar una política activa en la detección de pacientes con alergias previas a fármacos y al látex u otras sustancias relacionadas (frutas).

## **6.- Manifestaciones clínicas y factores agravantes de las reacciones de anafilaxia**

Lo primero que tenemos que hacer para tratar una reacción de hipersensibilidad es identificarla, lo que no siempre es fácil, ya que las manifestaciones clínicas de la anafilaxia pueden ser muy variadas, debiéndose considerar múltiples diagnósticos diferenciales. En anestesia las reacciones de anafilaxia, en el 95-98% de los casos, se producen inmediatamente (segundos-minutos) tras la administración del antígeno y el período de mayor riesgo es la inducción (50-87%), pero pueden presentarse en cualquier momento perioperatorio. En la anafilaxia durante la anestesia, los síntomas cardiovasculares (78,6%), cutáneos (66,4%) y el broncoespasmo (39,9%) son los signos clínicos más frecuentes. El 10-14% de las reacciones solo implican a un sistema, siendo dicha afectación normalmente grave. En estos casos, se suele desencadenar sólo un colapso del sistema cardiovascular o un broncoespasmo severo, sin otra sintomatología acompañante, dificultando aún más el diagnóstico de anafilaxia.

En los casos de paro cardíaco sin causa esperada, colapso circulatorio y/o broncoespasmo severo, aunque sean signos aislados, debemos sospechar una reacción de anafilaxia y poner en marcha el protocolo diagnóstico inmediato. Los signos cutáneos como el edema, rubor y la urticaria son frecuentes pero suele ser difícil objetivarlos. Los signos cardiovasculares son los más frecuentes y graves, siendo la hipotensión y la taquicardia los más habituales. Sin embargo, en un 5-10% de los pacientes con anafilaxia durante la anestesia se produce bradicardia. Esta bradicardia es debida a hipovolemia severa, probablemente como resultado del reflejo cardioinhibitorio de Bezold-Jarish y su tratamiento debe ser aporte masivo de volumen seguido de adrenalina. Los síntomas respiratorios, como el broncoespasmo, son algo menos frecuentes y predominan en pacientes con antecedentes de asma. También hay que tener en cuenta que los episodios de anafilaxia pueden presentarse de forma bifásica. Esto quiere decir que tras un episodio agudo de anafilaxia que se resuelve,

posteriormente (horas) puede reaparecer la sintomatología con intensidad variable y no predecible, por lo que tras una reacción grave se recomienda tener al paciente monitorizado y vigilado en una unidad de cuidados críticos durante 24 horas.

Diversos factores incrementan la morbilidad de las reacciones:

- 1.- Tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes. En estos pacientes los receptores  $\beta$  se vuelven refractarios a la estimulación simpática y a los fármacos adrenérgicos, impidiendo los mecanismos compensatorios cardiovasculares ante una situación de colapso circulatorio. El shock se caracteriza por una hipotensión severa con bradicardia resistente a la adrenalina.
- 2.- La anestesia espinal. Debido a la vasodilatación ocasionada por el bloqueo simpático que potencia los efectos cardiovasculares de la reacción.
- 3.- Cardiopatías (valvulopatías, cardiopatía isquémica, arritmias). Por la mayor frecuencia de trastornos de arritmias ventriculares y vasoconstricción coronaria ocasionados por la liberación de histamina en estos pacientes.
- 4.- Asma grave. Por presentar broncoespasmos más intensos y de mayor duración, refractarios a tratamiento.

## **7.- Diagnóstico de la anafilaxia perioperatoria**

Cualquier reacción adversa sospechosa de hipersensibilidad durante el período perioperatorio debe ser estudiada. El diagnóstico de una reacción de hipersensibilidad perioperatoria está basado en tres pilares:

- a) sospecha clínica
- b) pruebas de laboratorio inmediatas
- c) estudio alérgico tardío

Finalmente, se debe realizar un informe basado en los hallazgos de los estudios realizados (inmediatos y tardíos) y la concordancia con la clínica. Debe figurar los resultados de las pruebas, los fármacos identificados como “seguros” y las recomendaciones para futuras anestесias.

7.1.- La historia clínica del episodio debe ser detallada, incluyendo información de todos los fármacos y sustancias a las que el paciente ha sido expuesto antes del inicio del episodio, vía de administración, descripción completa de los signos y síntomas,

agente sospechoso de la reacción, tratamiento realizado, duración de los síntomas y evolución del episodio.

## 7.2.- Pruebas de laboratorio inmediatas.

No se realizan de urgencia.

7.2.1.- Triptasa sérica. Es una proteasa neutra que se encuentra preformada dentro de los gránulos de los mastocitos y basófilos. Los mastocitos se encuentran en muchos tejidos incluyendo pulmón, intestino y piel. Hay dos tipos de triptasa la  $\alpha$  y la  $\beta$ .

La  $\alpha$ -triptasa es secretada continuamente y es la forma normal que se encuentra en sangre en los sujetos sanos. En la mastocitosis sistémica se encuentra muy elevada.

La  $\beta$ -triptasa está almacenada en los gránulos de los mastocitos y basófilos, pero los niveles de triptasa en los mastocitos son 300 a 700 veces superiores que en los basófilos. Si la anafilaxia está causada por la degranulación de los basófilos o la activación del complemento (hipersensibilidad no alérgica) “reacción anafilactoide”, no hay un aumento tan importante de triptasa e incluso sus niveles en sangre pueden ser normales.

Un aumento de triptasa únicamente indica degranulación de mastocitos pero no discrimina entre hipersensibilidad alérgica o no alérgica. Durante la reacción de anafilaxia grave el pico de triptasa se produce, aproximadamente, entre 15-60 min del inicio de la reacción, con una vida media alrededor de 120 min, y posteriormente los niveles disminuyen con el tiempo.

Sheldon y colaboradores han sugerido obtener varias muestras para mejorar la detección de la triptasa, es decir, en el momento de la reacción y a las 1, 2, 3, 6, 12 y 24 horas, tanto por la estrecha ventana para detectar el aumento, como por la hemodilución debida al tratamiento.

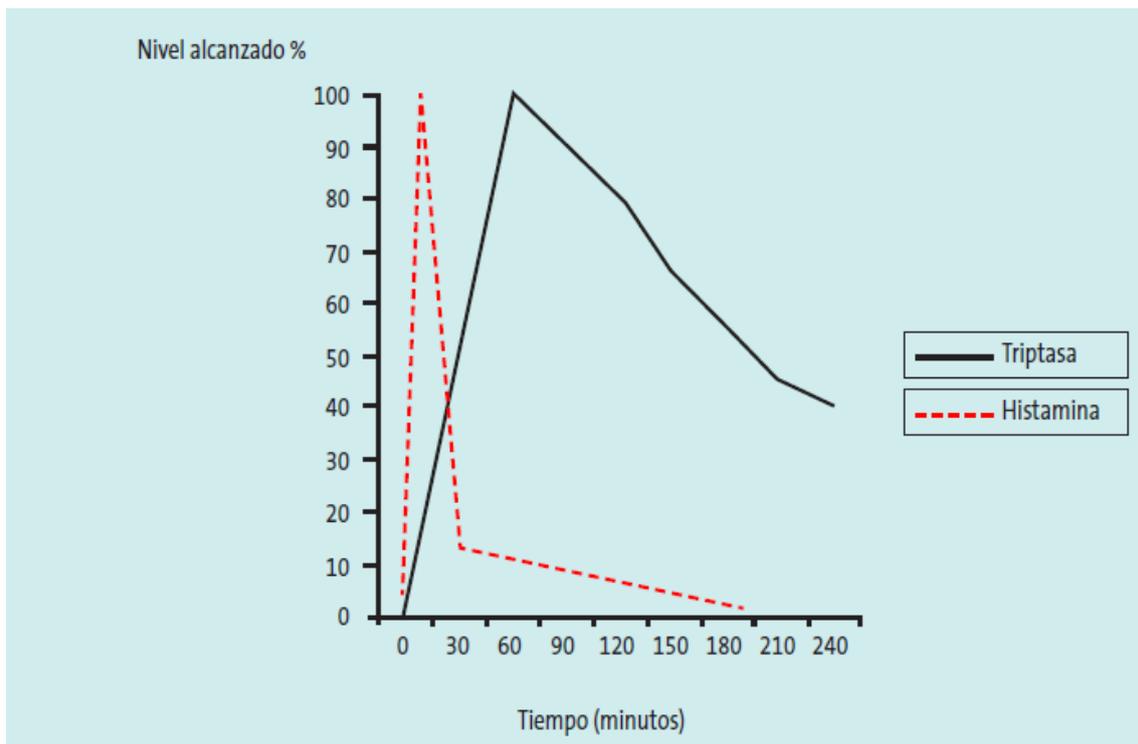
La triptasa puede permanecer elevada durante horas cuando se producen reacciones bifásicas o si está asociada a mastocitosis. Siempre se debe solicitar una determinación de triptasa basal realizada como mínimo 24-48 horas después de solucionada la reacción para poder comparar con las muestras tomadas en la fase aguda de la reacción.

Sus niveles guardan relación con la gravedad de la reacción. Cuando en la reanimación del paciente se precisan grandes cantidades de fluidos, los niveles de triptasa disminuyen por dilución. La normalidad en los niveles de triptasa no descarta el diagnóstico de anafilaxia. La sensibilidad es del 64%, la especificidad del 89,3%.

Las muestras de sangre pueden ser recogidas en tubos EDTA o en tubos heparinizados, o en tubos sin anticoagulante, y deben separarse de las células cuando se reciben en el

laboratorio. Pueden ser almacenadas a 4°C durante 24-48 h, pero son estables hasta 1 año, si la muestra de sangre se conserva a - 20°C .

7.2.2.- Histamina en plasma. Es un mediador inflamatorio preformado almacenado en los gránulos de los mastocitos y basófilos. La vida media en plasma es muy corta (15-20 min) como consecuencia de su rápida metabolismo por las enzimas N-metiltransferasa y diaminoxidasa, lo que hace muy difícil su utilización en la práctica clínica habitual.



Niveles de triptasa e histamina en el curso de una reacción anafiláctica.

7.2.3.- Metilhistamina en orina. Es un metabolito de la histamina de poca utilidad real.

7.2.4.- Determinación en suero de los niveles de anticuerpos IgE específicos. Los anticuerpos específicos IgE libres en sangre pueden ser medidos en el momento de la reacción pero existe el riesgo de falsos negativos debido al consumo de los anticuerpos IgE durante la reacción, por lo que en caso de negatividad deben ser repetidos posteriormente en un período inferior a 6 meses porque su nivel en sangre disminuye a partir de ese momento.

7.2.5.- Niveles de complemento.

En estos momentos su determinación no está recomendada .

### 7.3.- Estudio alergológico tardío

7.3.1.- Pruebas cutáneas: Prick test (PT), intradermoreacción (IRD). Siguen siendo las pruebas fundamentales en el diagnóstico. Constituyen la herramienta para:

- a) identificar el agente responsable
- b) demostrar el mecanismo fisiopatológico de la reacción (alérgico vs no alérgico)
- c) sugerir los fármacos “seguros” alternativos para las futuras anestésias.

La realización debe ser 4-6 semanas después de la reacción para evitar resultados falsos negativos por la depleción de los mastocitos. Se deben estudiar todos los fármacos administrados inmediatamente antes de la reacción de hipersensibilidad y el látex de forma sistemática.

La sensibilidad de las pruebas cutáneas para los relajantes neuromusculares es del 94-97%. La sensibilidad es también muy buena para otras sustancias (látex, gelatinas, b-lactámicos, protamina, propofol etc); pero es mala para barbitúricos, opioides, benzodiacepinas, AINE, dextranos, contrastes radiológicos y clorhexidina. No se recomienda la realización con opiáceos como la morfina, codeína, o la meperidina, pues son fármacos activadores del mastocito; incurriendo habitualmente en reacciones falsamente positivas. Sin embargo, son útiles si los agentes imputados son los opioides sintéticos (fentanilo, remifentanilo).

Los relajantes neuromusculares (RNM), por el amonio cuaternario que comparten, tienen una reactividad cruzada del 60-80%; por ello cuando las pruebas cutáneas son positivas a un RNM estamos obligados a estudiar el resto de RNM hasta encontrar alguno negativo.

Las pruebas intradérmicas (IDR) deben ser realizadas cuando los prick test son negativos. Son más sensibles pero menos específicas, más difíciles de interpretar y pueden provocar una reacción sistémica. El fármaco a estudio siempre diluido, es inyectado 0,03-0,05 ml a nivel intradérmico y los resultados valorados a los 15-20 min. Si la IDR es negativa se administra a concentraciones crecientes 1/1000 – 1/100) hasta que el resultado sea positivo o se alcancen las concentraciones consideradas máximas a partir de las cuales hay falsos positivos por irritación. Estas concentraciones han sido definidas por la Sociedad Francesa de Anestesiología y adaptadas por la mayoría de guías de anafilaxia.

7.3.2.- Las pruebas de provocación en la anafilaxia perioperatoria sólo están indicadas para los anestésicos locales (vía subcutánea), analgésicos y antibióticos (vía oral), cuando las pruebas cutáneas (PT y IRD) y las IgE específicas han sido negativas.

### 7.3.3.- Pruebas de laboratorio.

#### a) Determinación en suero de los niveles de anticuerpos IgE específicos.

Se utiliza para determinar en suero los niveles de anticuerpos IgE específicos frente a muchos alérgenos (suxametonio, gelatinas, ciertos antibióticos (penicilinas, amoxicilina, ampicilina, cefazolina), anestésicos locales, AINE, látex, etc). La positividad de estos test evidencia la sensibilización del paciente al fármaco, pero no que el fármaco sea el responsable de la reacción. Es importante enfatizar que para darle valor se debe correlacionar con la información clínica de la reacción.

b) Test de activación de basófilos (TAB). Consiste en analizar la expresión de ciertas proteínas (CD63 entre otras), mediante citometría de flujo, que se expresan en la superficie de los basófilos cuando son activados tras la incubación de los mismos con los antígenos específicos.

Estos se recomiendan como complemento de las pruebas cutáneas, y no son necesarios si las pruebas cutáneas o la IgE específica son positivos. Algunos autores sugieren realizar estas pruebas cuando las pruebas cutáneas son difíciles de interpretar, o si las pruebas cutáneas son negativas y la IgE específica es positiva. El TAB tiene una buena especificidad pero una baja sensibilidad, y se correlaciona con los resultados de las pruebas cutáneas.

c) Test de liberación de histamina (TLH). Las aplicaciones diagnósticas siguen siendo limitadas por ser una prueba experimental y tener una sensibilidad limitada. No se considera una prueba de rutina.

## 8.- Tratamiento de la anafilaxia perioperatoria

Las medidas que se deben tomar son:

- 1) Suspensión de la administración del fármaco y/o sustancia sospechosa.
- 2) Suspender, si es posible, la administración de fármacos anestésicos y la intervención quirúrgica cuando la reacción se da en la inducción anestésica. Sino, acortar el procedimiento quirúrgico siempre que sea posible.
- 3) Oxígeno al 100%.
- 4) Adrenalina.
- 5) Reposición de líquidos.
- 6) Solicitar ayuda, sobre todo en reacciones graves.

## 7) Colocar al paciente en Trendelenburg.

8.1.- Adrenalina: es el fármaco de primera elección en caso de anafilaxia y debe ser administrado lo antes posible.

Se recomienda la administración de adrenalina porque a las dosis recomendadas, y por la vía de administración adecuada, su efecto  $\alpha$ - adrenérgico, produce vasoconstricción que revierte la vasodilatación periférica, mejorando la hipotensión, el eritema, la urticaria y el angioedema. El efecto  $\beta$ - adrenérgico provoca broncodilatación, aumenta el gasto cardíaco y la contractibilidad, e impide la liberación de mediadores de los mastocitos y los basófilos.

La adrenalina mejora el flujo sanguíneo coronario. Este efecto lo consigue gracias a que aumenta la duración de la diástole respecto a la sístole y a un efecto vasodilatador debido al aumento de la contractibilidad cardíaca. Estas acciones normalmente contrarrestan los efectos vasoconstrictores en las arterias coronarias.

No obstante, la administración de adrenalina durante la anafilaxia no es siempre efectiva. Esto puede deberse a múltiples causas como son el retraso en su administración, dosis y/o vía de administración inadecuadas o la presencia de enfermedades subyacentes en el paciente como asma o tratamiento con betabloqueantes.

Debe administrarse por vía intramuscular (IM) en el vasto lateral del muslo, tan pronto se diagnostique la anafilaxia o cuando la sospecha sea muy alta. De esta manera se consigue una rápida concentración plasmática. La dosis a administrar será 0.01 mg/kg de la solución 1:1.000 (1 mg/ml) hasta un máximo de 0.5 mg en adultos y 0.3 mg en niños, pudiendo repetir la dosis cada 5-15 min. Hay que tener en cuenta que la adrenalina IM a estas dosis es útil en fases iniciales de la anafilaxia. Si se administra posteriormente, lo más probable es que sea insuficiente para resolver el cuadro.

En los casos graves la adrenalina deberá administrarse intravenosa (IV), en perfusión continua o en pequeños bolus de la solución diluida a 1:10.000 (0.1mg/ml), monitorizando de forma continua el ECG y la presión arterial. Solo en caso de paro cardíaco o cuando este ya es inminente se recomienda el bolus de adrenalina IV sin diluir. La razón por la que no se recomienda la administración IV desde el inicio del cuadro es porque la adrenalina tiene un margen terapéutico estrecho.

Aunque a las dosis recomendadas provoca ansiedad, agitación, temblor, cefalea, mareos y palpitaciones; estos síntomas indican que se ha conseguido la dosis terapéutica, si se asocia a sobredosificación o administración intravenosa demasiado rápida, puede contribuir o causar isquemia miocárdica, edema pulmonar, prolongación del QT,

arritmias ventriculares, hipertensión severa y hemorragia intracraneal. Los individuos más vulnerables a estos efectos deletéreos son pacientes con edades extremas de la vida, los pacientes hipertensos, con patología cardiovascular o hipertiroidismo no tratado.

Hay medicaciones que también aumentan el riesgo de efectos adversos de la adrenalina por diferentes mecanismos como los  $\beta$  bloqueantes, los  $\alpha$ - antagonistas, los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA), los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), la cocaína o las anfetaminas. Sin embargo, ninguna de esas circunstancias supone una contraindicación absoluta para la administración de adrenalina en la anafilaxia.

8.2.- Fluidoterapia. Durante la anafilaxia, el líquido intravascular se extravasa al espacio intersticial, pudiendo llegar a extravasarse el 50% en 10 minutos. Esto provoca hipovolemia, que potenciada con la vasodilatación periférica asociada a la liberación de mediadores, dará lugar a hipotensión severa. Por ello, además de administrar adrenalina, es fundamental la administración de fluidos. No hay evidencia sobre si es mejor la administración de cristaloides o coloides.

8.3.- Antihistamínicos H1. Los antihistamínicos constituyen la segunda línea de tratamiento. Los antihistamínicos H1 alivian el rubor, la urticaria, el prurito, el angioedema y los síntomas oculares y nasales, pero no mejoran los síntomas que pueden provocar la muerte como son el broncoespasmo o la hipotensión. Además, pueden empeorar los síntomas sobre el sistema nervioso central, ya que provocan somnolencia, mareo y síndrome confusional. No hay evidencia para recomendar el uso de antihistamínicos H1 en el tratamiento agudo de la anafilaxia, y en caso de utilizarse no deben sustituir nunca a la adrenalina

8.4.- Glucocorticoides. Impiden la transcripción de los genes que codifican las proteínas proinflamatorias, aunque su inicio de acción es tardío (horas). Teóricamente, puede aliviar los síntomas de larga duración y prevenir la anafilaxia bifásica. No hay evidencia de la efectividad de los glucocorticoides en el tratamiento agudo de la anafilaxia, por lo que no deben usarse como fármacos de primera línea en el tratamiento de la anafilaxia ni sustituir el tratamiento con adrenalina. La hidrocortisona tiene un inicio de acción más rápida que el resto de los corticoides

8.5.- Antihistamínicos H2. Administrados junto con los antihistamínicos H1, pueden contribuir a disminuir los síntomas, aunque no hay evidencia para recomendar su uso.

8.6.- Agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos. Los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos, como el salbutamol, pueden ser útiles en la anafilaxia cuando hay broncoespasmo que no se resuelve con adrenalina. Aunque sean útiles para el tratamiento de los síntomas de la vía aérea inferior, no deben sustituir a la adrenalina, ya que no son útiles para el resto de síntomas (hipotensión, edema, eritema, etc)

8.7.- Otros fármacos. En los pacientes con hipotensión refractaria a la adrenalina se pueden utilizar otros vasopresores como la dopamina, noradrenalina, vasopresina o fenilefrina. El glucagón puede ser útil para tratar la anafilaxia en pacientes  $\beta$ -bloqueados que no responden a la adrenalina. En estos casos el glucagón está indicado debido a que su acción inotrópica y cronotrópica no está mediada por los receptores beta-adrenérgicos. También puede plantearse su uso en pacientes cardiopatas en que la adrenalina puede conllevar riesgo. La dosis recomendada en adultos es 1-2 mg y en niños de 20-30  $\mu$ g /Kg, hasta un máximo de 1 mg por vía I.V o I.M, pudiendo repetirse cada 5 min o proceder a infusión de 5-15  $\mu$ g / min. Los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas y vómitos.

8.8.- Nuevos frentes: Hay numerosos casos clínicos y estudios in vitro publicados sobre la posibilidad de que sugammadex pueda revertir la anafilaxia producida por RNM u otros fármacos tales como antibióticos. Esta posibilidad requiere por el momento más estudios y más casos clínicos para sacar conclusiones con certeza.

## 9.- Prevención de la anafilaxia

Primero hay que identificar a los pacientes de riesgo

- 1- Pacientes que tienen alergia documentada a algún fármaco y/o sustancia que es probable que vaya a ser utilizado durante la anestesia.
- 2- Pacientes que han presentado una reacción adversa con clínica sospechosa de reacción alérgica en un procedimiento anestésico previo.
- 3- Pacientes alérgicos al látex.
- 4- Niños a los que se les ha realizado múltiples intervenciones, especialmente en los que padecen espina bífida, por la alta incidencia de sensibilización al látex.
- 5- Pacientes con alergia al aguacate, plátano, castaña o kiwi, u otras frutas, por la alta probabilidad de alergia cruzada con el látex.

En segundo lugar, hay que identificar el mecanismo causante de la reacción y el fármaco o sustancia a la que el paciente ha presentado la reacción de anafilaxia previa. Para ello hay que estudiar:

- a) todos los pacientes que hayan presentado una reacción adversa no explicada en una intervención anterior;
- b) los grupos de riesgo de alergia al látex.

Esto nos permitirá distinguir una anafilaxia alérgica de una no-alérgica, identificar el fármaco responsable y las sensibilizaciones cruzadas a otros fármacos (relajantes musculares, etc);

También hay que identificar los fármacos seguros para emplear en futuras anestесias. Una vez identificadas las sustancias responsables hay que asegurar que tanto el paciente como el anesthesiólogo dispongan de dicha información. En la historia clínica y en el informe del paciente deben constar tanto las sustancias que provocan la reacción como las sustancias seguras y las recomendaciones a seguir. El paciente debería llevar un brazalete y/o medalla que alerte de la alergia a determinada/s sustancias y que inste a leer el informe.

En tercer lugar, hay que aplicar una técnica anestésica segura, evitando la administración del fármaco y/o sustancia a la que el paciente es alérgico. Los pacientes pueden ser estratificados en 3 grupos:

1.- En el primer grupo la reacción estaría documentada, el paciente habría sido estudiado y se conocería la causa desencadenante. Si la reacción se atribuyó a un RNM, se debe estudiar el resto de RNM, dada la existencia de alergias cruzadas.

2.- El segundo grupo incluiría a los pacientes en los cuáles la reacción alérgica se ha documentado pero el agente etiológico no ha sido estudiado. Si la cirugía es programada, deberían estudiarse los fármacos que se utilizaron en la anestesia anterior. Si la sospecha clínica es alta pero las pruebas cutáneas son negativas, se considerará que la reacción ha sido no-inmunomediada “anafilaxia no alérgica” y en estos casos se realizará profilaxis farmacológica.

Si la cirugía es urgente o el estudio alergológico no es posible realizarlo, se deberá realizar una técnica anestésica que evite los fármacos utilizados durante la anestesia en la que tuvo lugar la reacción alérgica (ej. si la anestesia fue general cambiar a anestesia regional si es posible). Si no hay un fármaco que sea claramente el sospechoso, deberemos evitar la administración de RNM y el empleo de productos que contengan látex.

3.- El tercer grupo lo componen los pacientes que refieren haber tenido algún efecto adverso en un acto anestésico, pero que no tienen ningún informe. En estos casos debería interrogarse al paciente e intentar conseguir un informe de lo sucedido en dicha intervención y de los fármacos administrados.

Si la cirugía es programada, deberán estudiarse los fármacos que se utilizaron. En caso de no disponer del informe, estudiaremos los fármacos más frecuentemente implicados en las reacciones alérgicas (RNM y látex).

Si la cirugía es urgente deberá realizarse, siempre que sea posible, una anestesia regional o inhalatoria, evitando los RNM y el látex. Se utilizarán los fármacos con menor capacidad histaminoliberadora como son fentanilo, midazolam, propofol, ketamina. Si debe utilizarse algún RNM se utilizará el pancuronio ( en nuestro hospital, cisatracurio, evitando succinilcolina y rocuronio). En estos casos puede considerarse la profilaxis farmacológica y habrá que administrar los fármacos de forma lenta y diluida.

La profilaxis o pretratamiento consiste en la administración de fármacos para evitar una reacción de hipersensibilidad no-alérgica. No tiene utilidad en las reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad alérgica. Todas las pautas proponen la administración de antagonistas de los receptores H1 y H2 de la histamina y corticosteroides. Los antagonistas H1 y H2 han demostrado reducir la liberación de histamina, pero los esteroides no han demostrado beneficio como fármacos profilácticos. Todos los estudios concluyen que la profilaxis farmacológica no previene la aparición de una reacción anafiláctica inmunomediada y además pueden enmascarar los síntomas y signos iniciales, dificultando el diagnóstico rápido y el tratamiento precoz.

## 10.- Conclusiones

- 1.- La mortalidad y morbilidad secundaria a las reacciones de anafilaxia en anestesia pueden ser evitables si la reacción es diagnosticada y se inicia el tratamiento óptimo de manera precoz.
- 2.- El reconocimiento de la reacción de anafilaxia durante la anestesia es a menudo tardío, porque los signos mas frecuentes como hipotensión y broncoespasmo son frecuentes durante la anestesia y tienen diferente etiología.
- 3.- Si durante la anestesia sospechamos una reacción de anafilaxia el anestesiólogo responsable debe iniciar el estudio inmediato (sobretudo triptasa sérica) sin retardar el tratamiento y solicitar ayuda inmediata en las reacciones graves.
- 4.- En cada hospital debería haber un anestesiólogo experto para dirigir el tratamiento y los estudios posteriores.
- 5.- El manejo habitual de la anafilaxia debe ser precoz y seguir el ABC de la reanimación.
- 6.- La adrenalina es el fármaco de elección y debe ser administrada de forma precoz. Los antihistamínicos H1, H2 y corticosteroides no son tratamiento de primera línea.

7.- El paciente debe ser remitido a un centro de referencia de alergología. Las pruebas cutáneas (prick test e intradermorreacción) constituyen la herramienta básica para identificar el agente responsable y demostrar el mecanismo fisiopatológico de la reacción.

8.- Alergólogos y anesthesiólogos expertos han de interpretar las pruebas, y de forma conjunta valorar los resultados en función de la clínica. Realizar el informe final y las recomendaciones para futuras intervenciones.

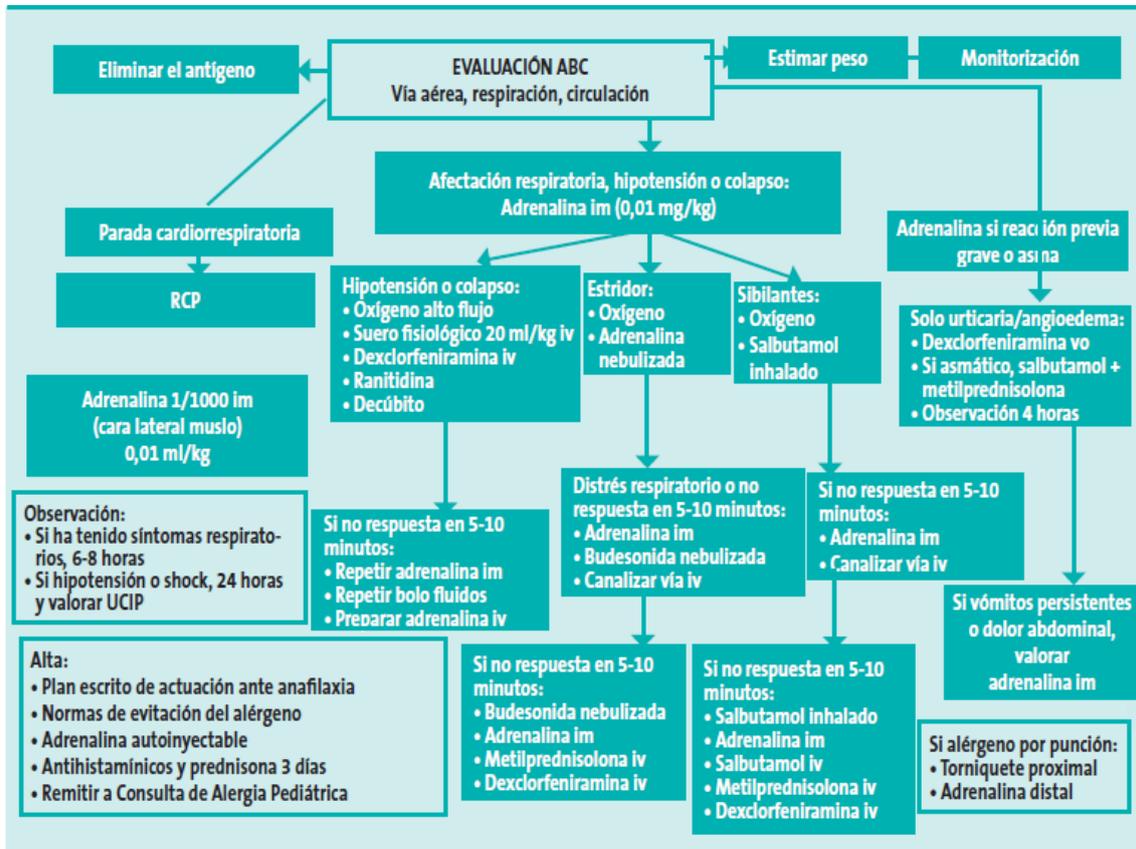
9.- Los casos de anafilaxia ocurridos durante la anestesia se deben notificar a la Agencia Española del Medicamento (División de Farmacovigilancia) mediante la utilización de la tarjeta amarilla (<http://www.agemed.es/profHumana/farmacovigilancia/home.htm>).

## 11.- Peculiaridades en pediatría

- Lactantes (1-12 meses): TAS <70 mmHg
- Niños 1-10 años: TAS <70 mmHg + (edad años x 2)
- Niños >11 años: TAS <90 mmHg o descenso del 30% de su basal

TA: tensión arterial; TAS: tensión arterial sistólica.

Disminución de la TA en niños tras la exposición al alérgeno



## Algoritmo de actuación de anafilaxia en pediatría

Echeverría Zudaire LA, del Olmo de la Lama MR, Santana Rodríguez C. Anafilaxia en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatri*. 2013;1:63-80



	Vía	Preparación y dosis
Adrenalina	Intramuscular	0,01 mg/kg, máximo 0,3 (repetible a los 5-10 minutos si es necesario)
	Intravenosa en bolo	Dilución 1/10 000, 1 ml de adrenalina + 9 ml de SSF o SG 5%. 1 ml = 0,1 mg 0,01 mg/kg (0,1 ml/kg), máximo 0,3 mg (repetible cada 10-15 minutos)
	Intravenosa perfusión continua	Kg x 0,3 = mg de adrenalina a añadir hasta 50 ml de SSF o SG 5% 1 ml/hora = 0,1 µg/kg/min 0,1-3 µg/kg/min
	Intraósea	Igual a bolo intravenoso
	Intratraqueal	0,1 mg/kg diluido en 5 ml de SSF
	Inhalada	0,5 ml/kg hasta un máximo de 5 ml 5 ml de adrenalina 1/1000 +1 ml SSF
Atropina	Intravenosa en bolo	0,02 mg/kg, mínimo 0,1 mg, máximo 0,5 mg dosis (repetible cada 5 minutos)
Dexclorfeniramina	Intravenosa	0,15-0,3 mg/kg/día, cada 6 horas (máximo 10 mg)
Dopamina	Intravenosa perfusión continua	Kg x 3 mg de dopamina a añadir hasta 50 ml de SG 5% 1 ml/hora = 1 µg/kg/min 2-15 µg/kg/min
Dobutamina	Intravenosa perfusión continua	Kg x 3 mg de dobutamina a añadir hasta 50 ml de SG 5% 1 ml/hora = 1 µg/kg/min 2,5-15 µg/kg/min
Glucagón	Intramuscular	0,03-0,1 mg/kg (repetible cada 15 minutos)
	Intravenosa en bolo	0,03-0,1 mg/kg (repetible cada 15 minutos)
	Intravenosa perfusión continua	5 mg en 250 ml de SG 5% 1 ml = 20 µg 5-15 µg/min
Hidroclortisona	Intravenosa	10-20 mg/kg, máximo 500 mg
Metilprednisolona	Intravenosa en bolo	1-2 mg/kg, máximo 125 mg
	Intravenosa mantenimiento	1-2 mg/kg cada 6-8 horas
Noradrenalina	Intravenosa perfusión continua	Kg x 0,3 = mg de noradrenalina a añadir hasta 50 ml de SSF o SG 5% 1 ml/hora = 0,1 µg/kg/min 0,1-2 µg/kg/min
Prednisona	Oral	1-2 mg/kg/día, cada 6-8 horas
Ranitidina	Intravenosa	1 mg/kg cada 6 horas, máximo 50 mg
Salbutamol	Inhalada	0,15 mg/kg + 4 ml SSF, máximo 5 mg
	Intravenosa en bolo	5-10 µg/kg a pasar lento
	Intravenosa perfusión continua	Kg x 0,75 mg de salbutamol a añadir a 50 ml de SG 5% 1 ml/hora = 0,25 µg/kg/min 0,25-5 µg/kg/min

SG 5%: suero glucosado al 5%; SSF: suero salino fisiológico.

## Fármacos utilizados en el tratamiento de la anafilaxia en pediatría

Echeverría Zudaire LA, del Olmo de la Lama MR, Santana Rodríguez C. Anafilaxia en Pediatría. Protoc diagn ter pediatr. 2013;1:63-80

## 12.- REFERENCIAS

1. Escolano F, Sierra P. Reacciones alérgicas durante la anestesia. Rev. Esp. Anesthesiol. 1996; 43: 17-26.
2. Escolano Villéna F. (coordinador) , Sánchez Navasa S. , Yélamos López J. , Espona Querc M. , Giménez-Arnaud A.M. Guía de Actuación de la Anafilaxia en Anestesia. Mayo 2013. ([http://www.scartd.org/arxiu/alergia\\_05.pdf](http://www.scartd.org/arxiu/alergia_05.pdf))
3. Berroa F., Lafuente A., Javaloyes G., Cabrera-Freitag P., de la Borbolla JM, Moncada R., Goikoetxea MJ, Sanz ML, Ferrer M. and Gastaminza G. The incidence of perioperative hypersensitivity reactions: a single-center, prospective, cohort study. Anesthesia and analgesia 2015. vol 121 (1): 117-123.
4. Dong S.W., Mertes P.M., Petitpain N., Hasdenteufel F., Malinovsky J.M.. Hypersensitivity reactions during anesthesia. Minerva anesthesiologica 2012, vol 78 (8): 868-78
5. Mali, Shrikant. Anaphylaxis during the perioperative period. Anaesthesia, essays and researches 2012. Vol 6 (2): 124-133.
6. Mertes P.M., Demoly P., and Malinovsky J.M. Hypersensitivity reactions in the anesthesia setting/allergic reactions to anesthetics. Curr opin Allergy Clin Immunol 2012, 12: 361-368.
7. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, and the working group of the SFAR and SFA and Aberer W., Terreehorst I., Brockow K., Demoly P. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. J. Investig Allergol Clin Immunol 2011; vol 21 (6): 442-453.
8. Sheldon J., Philips B.. Laboratory investigation of anaphylaxis: not as easy as it seems. Anaesthesia 2015, 70, 1-17.
9. J. Leysen, A.Uyttebroek, V. Sabato, C.H. Bridts, L.S. De Clerck and D.G.Ebo. Predictive value of allergy test for neuromuscular blocking agents: tackling an unmet need. Clinical et experimental allergy 2014 (44): 1069-1075.

10. Guillaume Monneret, Yves Benoit, Anne Lise Debard, Marie C. Gutowski, Ingrid Topenot, Jacques Bienvenu. Monitoring of basophil activation using CD 63 and CCR3 in allergy to muscle relaxant drugs. *Clinical Immunology* 2002 vol 102 (2): 192-199.
11. Echeverría Zudaire LA, del Olmo de la Lama MR, Santana Rodríguez C. Anafilaxia en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatri*. 2013;1:63-80
12. J. Leysen, C. H. Bridts, L. S. De Clerck, D. G. Ebo. Rocuronium-induced anaphylaxis is probably not mitigated by sugammadex: evidence from an in vitro experiment. *Anaesthesia* 2011 (66): 519-531.
13. B.A.Baldo, N.J.McDonnell, N.H.Pham. Drug-specific cyclodextrins with emphasis on sugammadex, the neuromuscular blocker rocuronium and perioperative anaphylaxis: implications for drug allergy. *Clinical et Experimental Allergy* 2011 (41): 1663-1678.
14. B.A.Baldo, N.J.McDonnell, N.H.Pham. The cyclodextrin sugammadex and anaphylaxis to rocuronium: is rocuronium still potentially allergenic in the inclusion complex form? *Mini-reviews in medical chemistry* 2012 vol 12 (8) 1-12.
15. R.C.Clarke, P.H.M. Sadleir, P.R.Platt. The role of sugammadex in the development and modification of an allergic response to rocuronium: evidence from a cutaneous model. *Anaesthesia* 2012, 67, 266-273.
16. D. Sirieix, S. Latreille, J. Raft. Récupération hémodynamique rapide après une injection précoce conjointe d'adrenaline et de sugammadex lors d'un choc anaphylactique au rocuronium. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2014 (33): 600-609.
17. J.Raft, M. Leclercq, D. Longrois, C. Meistelman. Récupération hémodynamique et ventilatoire rapide après injection de sugammadex lors d'un choc anaphylactique au rocuronium, réfractaire au traitement conventionnel. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2012 (31): 158-161.



18. Cyrus Motamed, Pascal Baguenard, Jean-Louis Bourgain. Possible mitigation of rocuronium-induced anaphylaxis after administration of sugammadex. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* 2012 (28): 1: 127-128
19. Fabiano Timbó Barbosa, Rafael Martins da Cunha. Case of anaphylaxis induced by rocuronium treated with sugammadex. *Rev Bras Anestesiol* 2012; 62: 4: 538-542.
20. Rachid Badaoui, Ivan Popov, Hervé Dupont. Un nouveau cas de choc anaphylactique induit par le rocuronium amélioré par le sugammadex. *Can J Anesth* 2012 (59): 909-910.
21. N. J. McDonnell, T. J. G. Pavy, L. K. Green, P. R. Platt. Sugammadex in the management of rocuronium-induced anaphylaxis. *British journal of Anaesthesia* 2011 vol 106 (2): 199-201.
22. Takashi Kawano, Takahiko Tamura, Mayuko Hamaguchi, Tomoaki Yatabe, Koichi Yamashita, Masataka Yokoyama. Successful management of rocuronium-induced anaphylactic reactions with sugammadex: a case report. *Journal of Clinical Anesthesia* 2012 (24), 62-64.
23. J. Raft, N. Belhadj-Tahar, C. Meistelman. Slow recovery after sugammadex bolus after rocuronium-induced anaphylaxis. *British journal of Anaesthesia* 2014 vol 112 (6): 1115-27.
24. P. M. Jones. T. P. Turkstra. Mitigation of rocuronium-induced anaphylaxis by sugammadex: the great unknown. *Anaesthesia* 2010 (65): 82-93.