

# Anafilaxia en Anestesia

## 1. Introducción:

El término anafilaxia o reacción anafiláctica se refiere a una reacción de hipersensibilidad grave, generalizada o sistémica que pone en riesgo la vida, secundaria a la administración de un fármaco o al contacto con una sustancia. Según el Comité de Revisión de Nomenclatura de la WAO (WorldAllergyOrganization), las anafilaxias deben ser clasificadas en anafilaxias alérgicas y no alérgicas. Las anafilaxias alérgicas se subclasifican a su vez en mediadas por IgE y no mediadas por IgE. Una anafilaxia derivada de cualquier otra causa que no sea inmunológica debe denominarse anafilaxia no alérgica, y evitar llamarlas pseudoalérgica o anafilactoídea.

La incidencia estimada total de anafilaxia (alérgica y no alérgica) es 1 en 4.600 anestias en Francia, 1 en 5.000 a 1 en 13.000 en Australia, 1 en 5.000 en Tailandia, 1 en 250 a 1 en 5.000 en Nueva Zelanda y 1 en 3.500 en Inglaterra. Si se considera sólo la incidencia de las reacciones anafilácticas mediadas inmunológicamente, que corresponden a alrededor del 70% de todas las reacciones observadas en el período perioperatorio, la incidencia estimada por los reportes es de 1 en 10.000 a 1 en 20.000 en Australia, 1 en 10.060 en Francia, 1 en 10.263 en España, 1 en 5.500 en Tailandia y 1 en 17.000 a 1 en 20.000 en Noruega. En Chile no se cuenta con estadísticas.

La verdadera incidencia de las reacciones anafilácticas, su morbilidad y su mortalidad asociada están probablemente subvaloradas, debido a la incertidumbre sobre la exactitud de los reportes y a la dificultad de la identificación del mecanismo inmunológico de la reacción. El estudio mejor realizado para tratar de evitar el sesgo derivado del subreporte de casos, es el del Grouped'Estudes des RéactionsAnafilactoïdesPeranesthésiques (GERAP), mediante el método captura-recaptura, basado en la correlación de dos fuentes diferentes de datos (en este caso, la base de datos del GERAP y la base de datos del Sistema Francés de Farmacovigilancia), con el propósito de identificar el número de casos. Con este método se estimó una incidencia de anafilaxia mediada inmunológicamente (alérgica) de 1 en 10.060 anestias (1 en 5.540 en mujeres y 1 en 15.490 en hombres).

La mortalidad perioperatoria es de 3% a 10% de los casos. Un grupo adicional de 2% de pacientes queda con daño neurológico significativo.

## 2. Cuadro Clínico:

El cuadro clínico de una reacción anafiláctica alérgica y no alérgica puede ser indistinguible, por lo que el diagnóstico diferencial no puede hacerse en base a la presentación clínica, sino a exámenes de laboratorio. El cuadro clínico puede clasificarse de acuerdo al grado de la lesión según la escala de Ring Messmer:



- **Grado I:** Signos cutáneomucosos generalizados; eritema, urticaria con o sin edema angioneurótico.
- **Grado II:** Daño multivisceral moderado, con signos cutáneomucosos, hipotensión y taquicardia moderada, hiperactividad bronquial (tos, disnea).
- **Grado III:** Daño multivisceral grave, con riesgo vital, que impone una terapia específica agresiva (colapso cardiovascular, taquicardia o bradicardia, arritmias, broncoespasmo). Los signos cutáneos pueden estar ausentes, o aparecer sólo después de la recuperación de la presión arterial.
- **Grado IV:** Colapso cardiocirculatorio. Paro cardiorespiratorio.

Los síntomas tienden a ser más graves en las reacciones anafilácticas alérgicas. Aunque pueden observarse reacciones anafilácticas alérgicas grado I y II, la mayoría de las reacciones anafilácticas alérgicas son grado II (23%) o III (60%), mientras que la mayoría de las reacciones anafilácticas no alérgicas son grado I (55%) o II (30%). Así mismo, las anafilaxias provocadas por los BNM y antibióticos, tienden a ser más graves que las provocadas por el látex.

Las manifestaciones clínicas de una anafilaxia pueden ocurrir en cualquier momento durante la anestesia, pero lo más común es que sea dentro de los primeros minutos de la inducción de la anestesia. El 77,5% sobrevienen en el momento de la inducción (relacionadas generalmente con los agentes endovenosos usados durante la inducción), el 16% en el transcurso de la anestesia y el 6,5% al final del procedimiento (relacionadas generalmente, aunque no siempre, con el látex, la clorhexidina y el azul patente).

Los signos clínicos iniciales reportados más frecuentemente son la ausencia de pulso, signos cutáneos, dificultad en la ventilación, desaturación y baja inexplicable de la ETCO<sub>2</sub>. Puede ser más difícil el diagnóstico cuando hay compromiso de un solo signo: la mayoría de las veces colapso cardiovascular o signos cutáneos (eritema, urticaria).

En el 91% de los casos se trata de una anestesia general y sólo en el 9% de una anestesia regional. En el 3% de los casos la anestesia fue realizada en condiciones de urgencia.

### **3. Sustancias Responsables:**

El cuadro clínico de una reacción anafiláctica alérgica y no alérgica puede ser indistinguible, por lo que el diagnóstico diferencial no puede hacerse en base a la presentación clínica, sino a exámenes de laboratorio. El cuadro clínico puede clasificarse de acuerdo al grado de la lesión según la escala de Ring Messmer:

Todas las drogas y sustancias usadas durante la cirugía y la anestesia, tal vez con la única excepción de los agentes inhalatorios y los cristaloides, han sido reportadas como potencialmente causantes de anafilaxia.



En países en que se ha logrado estudios epidemiológicos serios, en más de 5.000 anafilaxias con riesgo vital, se ha demostrado que los grupos de sustancias con mayor incidencia de reacciones anafilácticas perioperatorias, diagnosticadas con exámenes de laboratorio son: los bloqueadores neuromusculares (BNM), el látex y los antibióticos. El último reporte publicado en 2011 por el Mertes y cols. (The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2011; 128: 366-373), abarca 2.516 casos estudiados entre los años 1997-2004, de los cuales 1.816 casos corresponden a reacciones anafilácticas mediadas inmunológicamente (72,18%) y 700 a reacciones anafilácticas donde no se comprobó mecanismo inmunológico involucrado (27,82%), lo que coincide con reportes anteriores, demostrando una incidencia relativa de 58% para los BNM, 19,6% para el látex y 12,8% para los antibióticos.

Con el transcurso de los años, la incidencia relativa de los fármacos más reportados como responsables de reacciones anafilácticas intraoperatorias ha ido cambiando en relación a la práctica anestesiológica, el mayor o menor uso de algunas drogas, la aparición u obsolescencia de otras y el reflejo de su uso en el mercado.

#### **Bloqueadores Neuromusculares:**

Los BNM pueden inducir dos tipos de reacciones: una de tipo inmunológico, IgE dependiente, con la estructura de amonio cuaternario (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) como principal epítoto antigénico, y otra no inmunológica, especialmente relacionada con el grupo de las bencilisoquinolinas, producto de la estimulación no específica de los mastocitos.

La incidencia relativa de los BNM ha tendido a disminuir en los últimos años, probablemente por una indicación más selectiva en el uso de estos fármacos, pero, a pesar de todo, en los 7 reportes del GERAP, la responsabilidad de los BNM en las anafilaxias alérgicas sigue siendo preponderante: entre el 54% y el 81% según el período observado. Según el último reporte publicado en 2011, ya citado, los BNM son responsables del 58% de las reacciones anafilácticas alérgicas perioperatorias. Esta leve disminución de la incidencia relativa de anafilaxia a los BNM, ha contribuido a aumentar la incidencia de reacciones a otros productos usados durante el acto quirúrgico: el látex y los antibióticos.

Casi todos los estudios están de acuerdo en que la succinilcolina es el fármaco que produce una mayor incidencia relativa de anafilaxia en relación a los otros BNM. También hay cierto grado de acuerdo en que el pancuronio y el cisatracurio son los BNM que se asocian con menor frecuencia a anafilaxia intraoperatoria. Por el contrario, existe una gran discrepancia en relación a la incidencia de reacciones anafilácticas por rocuronio.

La incidencia relativa de los BNM debe ser interpretada teniendo en cuenta la proporción de utilización de los diferentes BNM en clínica. En Francia, el atracurio es el BNM más utilizado (60%) y contribuye con sólo un 23% de los casos, en tanto que la succinilcolina y el rocuronio que se usa en el 8% y en el 6,5% de los casos tienen una incidencia relativa de un 37% y un 26% respectivamente. En Australia en cambio, el 59% de los pacientes estudiados corresponden a



BNM, proporción que no difiere a los resultados en Francia, pero la incidencia de anafilaxia al rocuronio se correlaciona perfectamente con el aumento de su participación en el mercado.

El aparente aumento de la incidencia de anafilaxia al rocuronio en algunos países debe ser interpretado con precaución, hasta que se tengan estudios epidemiológicos más numerosos. Pudiera deberse a múltiples factores clínicos, metodológicos y estadísticos que han contribuido a esta aparente contradicción.

La incidencia de reacciones cruzadas entre diferentes BNM es de alrededor de 65-75% si se determina con test cutáneo y de 80-100% con radioinmunoensayo. Los BNM, tanto del grupo químico aminoesteroide como bencilisoquinolínico, tienen un epítipo común: los iones amonio cuaternario y terciario. La gran ubicuidad de estos grupos en los diferentes BNM (varios BNM tienen 2 o incluso 3 amonios cuaternarios), permite explicar en parte la alta incidencia de reacciones cruzadas. La presencia de amonio cuaternario es frecuente en productos de uso diario, que podrían producir sensibilización sin contacto previo con el alérgeno: cosméticos, pastas de diente, jarabes antitusígenos, etc. Hasta un 50% de las reacciones a los BNM ocurren sin contacto previo.

#### **Látex:**

El látex se ha instalado en los últimos años como la segunda causa de reacciones anafilácticas intraoperatorias: 19,6%. Esta cifra sin embargo parece estar un poco sobreestimada. La incidencia de reacciones al látex es muy dependiente de la población estudiada y del método de diagnóstico utilizado. En países en los que se ha adoptado estrategias para reducir la exposición al látex, se reporta una incidencia de relativa de sólo un 3,6%.

Entre unas 250 proteínas que posee la Heveabraziliensis, unas 50 son potencialmente alergizantes. Algunas de ellas pueden tener epítipos comunes con ciertos vegetales y frutas tropicales, que pueden ser responsables de reacciones cruzadas hasta en el 50% de los casos.

#### **Antibióticos:**

La incidencia relativa de los antibióticos es de un 12,8%, siendo la tercera causa de anafilaxia perioperatoria, especialmente después de la instalación rutinaria de la práctica de profilaxis antibiótica preoperatoria.

Las penicilinas y otros agentes con anillo beta-lactam, como las cefalosporinas, producen reacciones adversas mediadas por mecanismos específicos pero heterogéneos y frecuentemente desconocidos. El mecanismo más común en pacientes con una reacción anafiláctica documentada a penicilina es una reacción mediada por IgE, y corresponde a una reacción de hipersensibilidad inmediata de Tipo I. Consideradas en conjunto, las penicilinas (49%) y cefalosporinas (37%) dan cuenta del 86% de las reacciones anafilácticas perioperatorias por antibióticos.

Existe el concepto generalizado que la penicilina es la causa más frecuente de anafilaxia intraoperatoria por antibióticos (1-10%), sin embargo la gran mayoría de pacientes que dicen ser



alérgicos NO LO SON. En los pacientes que debe hacerse profilaxis, debe usarse antibioterapia alternativas: clindamicina, vancomicina o lincomicina. La reacción cruzada entre penicilina y cefalosporina se reportó en un comienzo entre un 8% a 10%, pero estudios posteriores han demostrado una reacción cruzada de sólo 1%. La reacción cruzada entre las penicilinas y las cefalosporinas de tercera generación es de 1% a 2%.

La vancomicina se usa cada vez con mayor frecuencia para profilaxis. Aunque se ha reportado reacciones anafilácticas, la gran mayoría de las reacciones adversas observadas por vancomicina, están relacionadas con un fenómeno no inmune asociado a una rápida administración. Su manejo incluye el uso de antihistamínicos, la administración más lenta o la división de la dosis.

#### **Expansores Plasmáticos:**

Su incidencia relativa es de 3,4%. Las gelatinas y dextranses están más frecuentemente implicados que la albúmina y los almidones. En los últimos estudios el 89% corresponde a anafilaxia por gelatinas, el 9,5% a almidones y el 1,5% a albúmina.

#### **Inductores:**

La incidencia relativa de todos los hipnóticos usados como inductores es de 2,34%. Entre ellos, el propofol ocupa actualmente más de la mitad de las causas de reacciones anafilácticas por hipnóticos, probablemente por su mayor uso (55,8%), seguido por el midazolam (32,6%), el pentotal (9,3%) y la ketamina (2,3%). Las reacciones al etomidato son extremadamente raras, así como la de otras benzodiazepinas, en que las reacciones reportadas han sido más bien al solvente que a la droga misma.

#### **Opiáceos:**

Su incidencia relativa es de 1,7%. Entre ellos, lejos la mayor incidencia relativa es para la morfina (33,5%); luego el fentanil (22,6%), sufentanil (22,6%), nalbufina (12,9%) y remifentanil (6,5%). Hay reacciones cruzadas entre los opioides de la misma familia, pero no entre diferentes subclases: fenantrenos (morfina, codeína, tramadol), fenilpiperidinas (alfentanil, fentanil, sufentanil, remifentanil, meperidina) y difenilheptanos (metadona, propoxifeno).

#### **Anestésicos Locales:**

Contrariamente a lo que siempre se ha supuesto, el riesgo de anafilaxia a los anestésicos locales es extremadamente bajo, tanto del grupo amida como del grupo ésteres. A pesar del gran número de anestésias locales y regionales que se realizan, su incidencia relativa es de sólo un 0,33%. Entre ellos, la incidencia relativa es de un 50% para la bupivacaína, 33% la lidocaína y 16,7% la mepivacaína.

Las reacciones anafilácticas reportadas, así como las reacciones cruzadas entre los anestésicos locales de diferente grupo, se deben generalmente al uso de preservativos comunes, que con la excepción del metasulfito de sodio que se utiliza en las soluciones adrenalinizadas, han sido



eliminados. La mayoría de las reacciones adversas a los anestésicos locales están relacionadas con inyección intravascular inadvertida, absorción sistémica de adrenalina o reacción vagal, no con alergia. Se estima que menos del 1% de todas las reacciones adversas a anestésicos locales tienen un mecanismo alérgico.

**Otros:**

Entre los productos misceláneos que se han demostrado causantes de reacción anafiláctica intraoperatoria, responsables del resto de incidencia relativa de anafilaxia perioperatoria (2,5%) están: azul patente (25%), paracetamol (20,5%), aprotinina (11,4%), protamina (9,1%), AINES (6,8%), etc.

#### **4. Diagnóstico:**

Idealmente, toda sospecha de anafilaxia perioperatoria debe ser investigada usando una serie de exámenes intra y postoperatorios para confirmar la naturaleza de la reacción, identificar al agente responsable y educar al paciente sobre futuros procedimientos anestésicos. La realidad es muy diferente en nuestro país y muchos pacientes son operados sin ninguna información disponible. Es altamente recomendable la creación en nuestro país de por lo menos un centro especializado de alergoanestesiología, muy desarrollados en algunos países europeos.

Las reacciones anafilácticas alérgicas involucran la activación de los basófilos y los mastocitos, mientras que las reacciones anafilácticas no alérgicas, activan solamente a los basófilos. La activación de los mastocitos durante una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE, libera proteasas como la triptasa, histamina almacenada y mediadores vasoactivos de neoformación.

La reacción anafiláctica alérgica IgE dependiente, puede ser detectada por la positividad de exámenes in vitro e in vivo y el aumento de los niveles de triptasa durante la reacción. La reacción anafiláctica no alérgica ocurre por una liberación no inmunológica de mediadores o activación del complemento, es IgE independiente, y generalmente no está asociada a un aumento de la triptasa.

Los pacientes que presentan una reacción anafiláctica en el intraoperatorio deben ser estudiados con una batería de exámenes, algunos de los cuales deben ser realizados durante o inmediatamente después de la reacción, y otros secundariamente 4 a 6 semanas después de su presentación. Aunque son de gran valor diagnóstico ninguno de estos exámenes ha demostrado una validez absoluta. En Chile, sólo en algunas instituciones se cuenta con el estudio inmediato (primario), mientras el secundario no hay mucha posibilidad de realizarlo en el sistema público. Las determinaciones de triptasa plasmática pueden realizarse en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, en la Clínica Las Condes y en la Clínica Miguel de Servet; las de IgE específicas contra varias de las sustancias responsables de reacciones anafilácticas alérgicas perioperatorias, desgraciadamente se realizan sólo en la Clínica Miguel de Servet (Almirante Pastene 150), que cuenta con un laboratorio especializado de primer nivel. Debe enviarse una muestra de sangre en frasco sin anticoagulante. En el mismo laboratorio se está realizando pruebas de liberación de



leukotrieno (test de estimulación de alérgeno celular – CAST), de gran utilidad para el diagnóstico de reacciones cruzadas a los BNM.

### **Estudio Inmediato:**

Comprende la determinación de los niveles de triptasa e histamina sérica para confirmar una reacción anafiláctica, y la búsqueda de IgE específicas, destinadas a identificar el agente.

**Niveles de histamina sérica:** El alza de los niveles de histamina es muy fugaz, por lo que su detección debe hacerse sólo hasta después de 1 hora de iniciada la reacción. Su determinación se realiza por método radioinmunológico. La sensibilidad del examen es de un 75%, la especificidad de un 51%, el valor predictivo positivo es de un 75% y el negativo de un 51%. Actualmente es muy poco utilizada.

**Niveles de triptasa sérica:** Las concentraciones de triptasa son máximas después de 30 minutos de las primeras manifestaciones clínicas y tienen una vida media de 90 minutos. Pueden detectarse niveles elevados hasta 6 horas después de la reacción. El tiempo óptimo para la toma de la triptasa sérica es de 1-4 horas después de iniciada la reacción, pero pueden estar aumentadas incluso post mortem en caso necesario. Debe tomarse una muestra control al menos 1 a 3 días después de la reacción, para descartar un cuadro de mastocitosis subyacente.

La beta-triptasa, tiene valores normales inferiores a  $12 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ . Los niveles de beta triptasa sérica están significativamente elevados ( $>25 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) en el 68% de las anafilaxias alérgicas (con una media de  $45 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  y valores extremos entre  $1 - 1020 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ), mientras que están aumentadas en sólo el 4% de las anafilaxias no alérgicas (con una media de  $6 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  y valores extremos entre  $1 - 106 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ).

Su determinación se realiza por método inmunoradiométrico. La sensibilidad del examen es de un 64%, la especificidad de un 89,3%, el valor predictivo positivo es de un 92,6% y el negativo de un 54,4%. Los niveles normales de triptasa, no excluyen completamente una reacción inmunológica.

**Búsqueda de IgE específicas:** En el estudio primario debe tomarse la muestra en el momento de la reacción y en el estudio secundario puede tomarse hasta 6 meses después de la reacción.

Una serie de técnicas mediante radioinmunoensayo, radioinmunoabsorbencia y radioinmunoluminiscencia pueden detectar IgE específicas. En Chile se realizan sólo para la succinilcolina y el atracurio entre los BNM, el tiopental entre los inductores, la mayoría de los anestésicos locales (lidocaína, bupivacaína, mepivacaína, etc.), una buena cantidad de antibióticos (penicilina, cefalosporinas, gentamicina, etc.) y AINES (ketoprofeno, naproxeno, piroxicam, diclofenaco, etc.). Entre las sustancias, se dispone de determinación de IgE para clorhexidina y látex, este último con muy buena especificidad.



Debido a sus limitaciones, se recomienda que la búsqueda de IgE específicas deba estar restringida al diagnóstico de la anafilaxia a los BNM, pentotal y látex.

1. **Niveles de histamina sérica:** El alza de los niveles de histamina es muy fugaz, por lo que su detección debe hacerse sólo hasta después de 1 hora de iniciada la reacción. Su determinación se realiza por método radioinmunológico. La sensibilidad del examen es de un 75%, la especificidad de un 51%, el valor predictivo positivo es de un 75% y el negativo de un 51%. Actualmente es muy poco utilizada.
2. **Niveles de triptasa sérica:** Las concentraciones de triptasa son máximas después de 30 minutos de las primeras manifestaciones clínicas y tienen una vida media de 90 minutos. Pueden detectarse niveles elevados hasta 6 horas después de la reacción. El tiempo óptimo para la toma de la triptasa sérica es de 1-4 horas después de iniciada la reacción, pero pueden estar aumentadas incluso post mortem en caso necesario. Debe tomarse una muestra control al menos 1 a 3 días después de la reacción, para descartar un cuadro de mastocitosis subyacente.

***La beta-triptasa, tiene valores normales inferiores a 12  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ . Los niveles de beta triptasa sérica están significativamente elevados ( $>25 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) en el 68% de las anafilaxias alérgicas (con una media de 45  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  y valores extremos entre 1 -1020  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ), mientras que están aumentadas en sólo el 4% de las anafilaxias no alérgicas (con una media de 6  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  y valores extremos entre 1 - 106  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ).***

***Su determinación se realiza por método inmunoradiométrico. La sensibilidad del examen es de un 64%, la especificidad de un 89,3%, el valor predictivo positivo es de un 92,6% y el negativo de un 54,4%. Los niveles normales de triptasa, no excluyen completamente una reacción inmunológica.***

3. **Búsqueda de IgE específicas:** En el estudio primario debe tomarse la muestra en el momento de la reacción y en el estudio secundario puede tomarse hasta 6 meses después de la reacción.

Una serie de técnicas mediante radioinmunoensayo, radioinmunoabsorbencia y radioinmunoluminiscencia pueden detectar IgE específicas. En Chile se realizan sólo para la succinilcolina y el atracurio entre los BNM, el tiopental entre los inductores, la mayoría de los anestésicos locales (lidocaína, bupivacaína, mepivacaína, etc.), una buena cantidad de antibióticos (penicilina, cefalosporinas, gentamicina, etc.) y AINES (ketoprofeno, naproxeno, piroxicam, diclofenaco, etc.). Entre las sustancias, se dispone de determinación de IgE para clorhexidina y látex, este último con muy buena especificidad. Debido a sus limitaciones, se recomienda que la búsqueda de IgE específicas deba estar restringida al diagnóstico de la anafilaxia a los BNM, pentotal y látex.





## Estudio Secundario:

Comprende las pruebas cutáneas (test de escarificación y test de intradermoreacción), la búsqueda de IgE específicas, ya sea si no se hizo en forma inmediata o si el resultado fue negativo y el test de provocación.

**1. Pruebas cutáneas:** Conjuntamente con la historia clínica, las pruebas cutáneas son el pilar diagnóstico de una reacción mediada por IgE. En Chile no hay ningún laboratorio con experiencia en realizar pruebas cutáneas estandarizadas específicamente para productos utilizados en anestesia.

Las pruebas cutáneas deben realizarse 4 a 6 semanas después de la reacción, por profesionales con experiencia en interpretar resultados con agentes usados en anestesia. Deben incluir el conjunto de medicamentos administrados antes de la reacción y el látex; si se administró un BNM debe realizarse una prueba para todos los otros. La sensibilidad de las pruebas cutáneas a los BNM es de 94% a 97%. La sensibilidad es mala para barbitúricos, opiáceos y benzodiacepinas y mejora para las gelatinas y penicilinas.

Existen sólo pequeñas diferencias en los resultados entre el test de escarificación (PST, de prick-skin test) y el test de intradermoreacción (IDT, de intradermoreaction test). El PST tiene una pequeña tendencia a producir resultados falsos negativos, mientras que el IDT una pequeña tendencia a producir resultados falsos positivos, especialmente cuando las drogas que se ensayan producen una liberación de histamina directa.

El IDT es recomendable cuando se investiga reacciones cruzadas a BNM. Si se ha administrado un BNM, debe realizarse un test para el agente implicado y para cada uno de los otros BNM. La mayoría de las veces puede recomendarse otro BNM en base a pruebas cutáneas, pero para una mayor seguridad, es recomendable que la concentración del agente sea aumentada, para disminuir la posibilidad de falsos negativos.

La sensibilidad al látex debe ser estudiada con PST usando dos extractos comerciales diferentes. Los colorantes azules (azul patente, azul de metileno, índigo carmín), deben ser estudiados con IDT.

**2. Búsqueda de IgE específicas:** Las IgE específicas pueden ser estudiadas también en forma secundaria porque hay algunas drogas como los BNM que hacen permanecer sensibilizados a los sujetos hasta 30 años después de una reacción. Otras, como los antibióticos, sensibilizan sólo por un tiempo corto. Deben tomarse hasta 6 meses después de la reacción.



**3. Test de provocación:** Consiste en administrar pequeñas cantidades de antígeno por la misma vía por la que se supone ocurrió la reacción (excepto neuroaxial), llegando hasta concentraciones de 1:10. Tiene indicaciones limitadas y está restringido a los anestésicos locales, las penicilinas (beta-lactam) y el látex. Aunque el examen no se realiza en Chile, en algunos países es el método de elección para el estudio de la sensibilidad a los anestésicos locales debido a que no se dispone de mediciones validadas de IgE específicas para estos fármacos.

**4. Otros:** Algunos estudios cuantifican la liberación de mediadores liberados durante la degranulación, especialmente de basófilos, secundaria a la estimulación con un antígeno: prueba de liberación de mediadores, o el estudio de activación de los basófilos. En los países escandinavos se realiza el estudio de activación de los basófilos como parte del esquema de evaluación. En otros lugares se recomiendan en la anafilaxia por BNM y reacciones cruzadas. En Chile está disponible la prueba de liberación de sulfoleukotrieno (test de estimulación de alérgeno celular – CAST) sólo en el laboratorio de la Clínica Miguel de Servet (Almirante Pastene 150).

Este estudio puede efectuarse en una serie de productos utilizados en anestesia: BNM (rocuronio, succinilcolina, atracurio, mivacurio, pancuronio), inductores (propofol), anestésicos locales (lidocaína, bupivacaína, mepivacaína), AINES (ketoprofeno, naproxeno, diclofenaco, dipirona), antibióticos (penicilina, cefalosporinas, ciprofloxacino, etc.), colorantes (azul patente, azul de metileno) y algunas sustancias (látex, clorhexidina, formaldehído, sulfitos). Sin embargo, su uso está validado sólo para el diagnóstico de anafilaxia a BNM y reacciones cruzadas entre ellos.

Este estudio puede efectuarse en una serie de productos utilizados en anestesia: BNM (rocuronio, succinilcolina, atracurio, mivacurio, pancuronio), inductores (propofol), anestésicos locales (lidocaína, bupivacaína, mepivacaína), AINES (ketoprofeno, naproxeno, diclofenaco, dipirona), antibióticos (penicilina, cefalosporinas, ciprofloxacino, etc.), colorantes (azul patente, azul de metileno) y algunas sustancias (látex, clorhexidina, formaldehído, sulfitos). Sin embargo, su uso está validado sólo para el diagnóstico de anafilaxia a BNM y reacciones cruzadas entre ellos.

## **5. Evaluación Preanestésica y Premedicación:**

Durante la visita preanestésica es recomendable obtener una historia remota de reacciones adversas a drogas. En lo posible obtener información sobre atopias, reacciones alérgicas a drogas, alergia al látex y alimentos (especialmente frutas).

Es recomendable el uso de encuestas preoperatorias para la obtención de datos sobre reacciones adversas a drogas. La historia clínica debe ser la base del interrogatorio. Cada servicio debe adaptar su sistema de registro a la realidad local.



No es razonable realizar un estudio de laboratorio preoperatorio rutinario para pesquisar alergia a los productos utilizados en anestesia en la población quirúrgica general, sin embargo, durante la evaluación preanestésica es posible identificar grupos de pacientes cuyo riesgo de presentar anafilaxia intraoperatoria es mayor, permitiendo prevenir anafilaxia perioperatoria.

Existen predictores de riesgo que deben hacer que el anesthesiólogo esté alerta a la presentación de un cuadro clínico de anafilaxia. En algunas ocasiones podría requerirse un estudio preoperatorio, según criterio del anestesista. Los siguientes grupos de pacientes son considerados de mayor riesgo:

- Pacientes que son alérgicos a una de las drogas o productos que probablemente serán administrados durante la anestesia y en quienes el diagnóstico ha sido previamente establecido con un estudio alergológico.
- Pacientes que han presentado reacción anafiláctica perioperatoria previa (diagnosticada o no por investigación alergológica) o colapso cardiorespiratorio en cirugía previa.
- Pacientes conocidamente alérgicos al látex o con manifestaciones clínicas de alergia frente al contacto con elementos que contienen látex (globos, preservativos, guantes, juguetes).
- Pacientes con mayor riesgo de presentar alergia al látex:
  - Aquéllos con exposición significativa: profesionales de la salud, trabajadores de la industria del látex, pacientes que han requerido de múltiples intervenciones quirúrgicas o procedimientos médicos (contacto periódico con insumos que contienen látex), pacientes portadores de espina bífida, pacientes portadores de malformaciones urogenitales.
  - Aquéllos alérgicos a algunas frutas, especialmente palta, plátano y castaña, pero también kiwi, mango, piña, papaya, maní, nueces, avellanas y frutos tropicales en general.
  - Aquéllos genéticamente predispuestos (atópicos).
  - Aquéllos con historia de fiebre de heno, rinitis, asma o eccema, pueden tener mayor susceptibilidad a tener alergia al látex.
- Pacientes portadores de mastocitosis son propensos a presentar reacciones perioperatorias similares a anafilaxia.
- Pacientes portadores de deficiencia del inhibidor de la esterasa C1 (angioedema hereditario), pueden experimentar una exacerbación de su enfermedad con edema cutáneo, laríngeo y/o gastrointestinal.
- Pacientes con una historia de intolerancia a los alimentos, tienen una mayor incidencia de reportes de anafilaxia alérgica mediada por IgE.



La única profilaxis verdadera de anafilaxia es evitar el contacto con el fármaco o sustancia desencadenante, y de este modo, reducir la incidencia de este cuadro. Ninguna premedicación previene efectivamente la anafilaxia alérgica.

Un régimen de pretratamiento con bloqueadores H1 y H2 y con esteroides puede ser efectivo en anafilaxias no alérgicas, como en el caso de reacciones a medios de contraste en que hay una activación del complemento vía alterna, cuyo mecanismo es no inmunológico, pero no tiene valor en anafilaxias alérgicas y brinda una falsa sensación de seguridad. En estos casos, se recomienda destinar estos medicamentos al tratamiento secundario del enfrentamiento agudo.

Para prevenir futuros episodios de anafilaxia, es esencial un adecuado registro de los hechos durante la anestesia, la referencia del paciente al alergólogo para la identificación de la droga o agente desencadenante y una apropiada conclusión del estudio realizado, conjuntamente con el etiquetado o rotulación posterior del paciente como "ALÉRGICO A ..."

## **6. Derivación del Paciente al Alergólogo:**

El manejo apropiado de la anafilaxia relacionada con anestesia requiere de un abordaje multidisciplinario.

Es recomendable que los pacientes que hayan presentado un cuadro clínico compatible con anafilaxia perioperatoria, sean sometidos a un estudio alergológico por un especialista. En tal caso, el alergólogo podrá considerar, analizar y valorar elementos clínicos y de laboratorio que se manifestaron en las diversas etapas del proceso quirúrgico. Es recomendable que todos estos antecedentes sean cuidadosamente consignados por el anesthesiólogo responsable en los registros anestésicos, para quedar a disposición de quienes realicen este estudio.

Los objetivos de este estudio son:

- Determinar el mecanismo de la reacción.
- Identificar el agente/sustancia responsable.
- Identificar posibles reacciones cruzadas del agente/sustancia responsable con otras moléculas, especialmente en el caso de los BNM.
- Educar al paciente en medidas necesarias para evitar futuras reacciones y proporcionar recomendaciones a considerar en caso de anestésicos futuras.

Puede ser de gran utilidad reinterrogar al paciente y/o familiares directos en forma dirigida, luego de un cuadro clínico compatible con anafilaxia perioperatoria. Con mucha frecuencia se acuerdan de signos de alergia en cirugías previas o en su cotidianidad, que no mencionaron durante la evaluación preanestésica.

Dependiendo de las condiciones de cada centro en que haya ocurrido la reacción, el paciente debe llevar la mayor cantidad posible de la siguiente información:



- Resultados de triptasa sérica.
- Resultados de exámenes in vitro relevantes (IgE específicas).
- Una cuidadosa y detallada historia clínica, que constituye la fuente más importante de información cuando se investiga una reacción anafiláctica previa, incluyendo:
  - Listado drogas y sustancias de exposición previa a reacción.
  - Registro de anestesia y signos vitales.
  - Tratamiento recibido en relación a reacción anafiláctica.
  - Historia de alergias conocidas (atopía y alergia a frutas se relaciona con alergia al látex).
  - Listado de medicación habitual.
  - Historia médica previa.
  - Detalles de reacción durante anestesia previa, en caso de existir.

Una vez considerada la historia y los antecedentes clínicos, el estudio primario y el estudio secundario, quiénes son responsables del estudio alergológico pueden, en muchas ocasiones, emitir una conclusión diagnóstica.

## **7. Tratamiento:**

Después de tomar medidas generales de sentido común, como avisar al cirujano, considerar en conjunto abreviar o cancelar la cirugía, poner al paciente en posición de Trendelenburg, iniciar monitorización invasiva según la intensidad del cuadro clínico y pedir ayuda, debe considerarse un tratamiento inicial, de primera línea o primario y un tratamiento secundario o de segunda línea.

El objetivo del tratamiento de la anafilaxia es:

- Interrumpir el contacto con el alérgeno.
- Modular los efectos de la liberación de mediadores.
- Inhibir la producción y liberación de mediadores.

La piedra angular del tratamiento de la anafilaxia es la adrenalina. Esto se debe a sus propiedades alfa y beta agonistas. La estimulación de los receptores alfa-1 adrenérgicos produce vasoconstricción de los vasos sanguíneos de capacitancia y resistencia, revirtiendo tanto la vasodilatación como el edema provocado por la anafilaxia. La estimulación de los receptores beta-1 adrenérgicos aumenta la contractilidad miocárdica y el débito cardíaco; la estimulación de los receptores beta-2 adrenérgicos produce broncodilatación, disminuye la resistencia venosa hepática (y como consecuencia aumenta el retorno venoso) y aumenta el AMP cíclico en mastocitos y basófilos, deteniendo la liberación y neoformación de mediadores inflamatorios.



## Tratamiento primario:

### 1.-Discontinuación de drogas y/o agentes posiblemente incriminados:

Aunque no existe evidencia definitiva que avale esta recomendación, la discontinuación de drogas y agentes sospechosos de gatillar la reacción es una práctica médica habitual. Interrumpir el efecto de mediadores liberados, nuevos o preformados, en respuesta a antígenos y prevenir una futura liberación de mediadores, también debe ser motivo de nuestra preocupación.

En reacciones tardías en relación a inducción anestésica, o a la administración de antibióticos, sospechar de látex como agente causal. La absorción de alérgenos por vías distintas de la endovenosa es más lenta y retarda la aparición del cuadro clínico.

### 2.-Adrenalina:

La adrenalina es la droga de elección en tratamiento de anafilaxia. Su administración precoz es primordial y su margen terapéutico es estrecho.

La adrenalina debe ser titulada de acuerdo a la gravedad de los síntomas y diluida a concentraciones máximas de 0,1 mg·ml<sup>-1</sup>. En reacciones grado I no debe administrarse; en reacciones grado II se recomienda una dosis en bolo de 10 a 20 µg por vía endovenosa (0,2 µg·kg<sup>-1</sup>); en reacciones grado III se recomiendan bolos de 100-200 µg ev (repetirlos cada 1-2 min y mantener una infusión de 1-4 µg·min<sup>-1</sup> en caso necesario); en reacciones grado IV se recomiendan bolos de 1-3 mg ev (repetirlos cada 3 min y mantener una infusión de 4-10 µg·min<sup>-1</sup> en caso necesario). En las reacciones grado IV la resucitación cardiopulmonar debe manejarse en el contexto de las normas de ACLS.

Si no hay respuesta a la adrenalina, donde se encuentren disponibles, puede ser útil usar:

- Norepinefrina: 0,05-0,1 µg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>.
- Vasopresina (especialmente en pacientes desensibilizados a receptores adrenérgicos): 2-10 UI en bolo, y si es necesario, mantener una infusión de 0,01-0,04 UI·min<sup>-1</sup>.
- Glucagón (especialmente en beta bloqueados): 10-30 µg·kg<sup>-1</sup> en bolo, y si es necesario, mantener una infusión de 5-15 µg·min<sup>-1</sup>.
- Sugammadex (ante la sospecha de que el rocuronio o el vecuronio sean los agentes desencadenantes): 16 mg·kg<sup>-1</sup>.

### 3.-Soporte de la vía aérea (Oxígeno):

Administrar oxígeno en flujos altos por mascarilla de alto flujo (en caso de anestesia regional) o a través de tubo endotraqueal (pacientes sometidos a anestesia general, con síntomas respiratorios o hipoxemia). También se benefician de oxigenoterapia los pacientes con inestabilidad hemodinámica.

En caso de pacientes no intubados que presenten anafilaxia durante el curso de una anestesia regional, se debe evaluar cuidadosamente la necesidad de intubación pues es conveniente evitar administrar nuevas drogas liberadoras de histamina, que podrían necesitarse para instrumentar la



vía aérea de personas reactivas. Es perentorio el soporte de la vía aérea con intubación traqueal y ventilación mecánica en reacciones grado III y IV, así como en pacientes con edema progresivo de la vía aérea superior. La administración de O<sub>2</sub> al 100% aumentará la entrega de O<sub>2</sub>, compensando el aumento del consumo de O<sub>2</sub>.

#### **4.- Reanimación agresiva con fluidos endovenosos:**

Está indicada en pacientes que se mantienen hipotensos a pesar de la administración de las dosis recomendadas de adrenalina. Pueden ser necesarios grandes volúmenes de cristaloides (solución fisiológica o solución de Ringer Lactato) en los primeros 5 a 10 minutos después de la reacción. Se aconseja infundirlos utilizando 2 vías venosas de grueso calibre.

El volumen aportado depende de la situación clínica; una hipotensión persistente requiere un enfrentamiento más agresivo con múltiples bolos de fluidos (10 a 20 ml·kg<sup>-1</sup> o incluso más, utilizando aceleradores de suero). Inicialmente se utilizan cristaloides, pero si hay una respuesta débil o nula a los cristaloides, se incluyen coloides. En el caso de una reacción con compromiso respiratorio importante o que responde precozmente al tratamiento, el manejo de fluidos debe ser menos agresivo.

#### **Tratamiento secundario:**

##### **1.-Corticoides:**

Aunque no hay evidencia de su utilidad en anafilaxia, su uso en otras reacciones alérgicas ha llevado a su incorporación en el manejo de este cuadro. Debido a su lento inicio de acción, son considerados parte del tratamiento secundario.

Se propone:

Hidrocortisona: 200 mg ev en bolo (1-5 mg·kg<sup>-1</sup>).

Metilprednisolona: 1 a 2 mg·kg<sup>-1</sup> even bolo cada 6 horas.

##### **2.-Antihistamínicos:**

Los bloqueadores H<sub>1</sub> actúan lentamente y principalmente aliviando los síntomas cutáneos, más que los problemas hemodinámicos y respiratorios, que son los que determinan que la anafilaxia se considere una emergencia vital, por lo que se consideran como parte del tratamiento de segunda línea para anafilaxia.

El uso combinado de antagonistas H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> se ha reportado como más efectivo en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas que el uso de antagonistas H<sub>1</sub> aislados. No se ha demostrado que algún antagonista H<sub>2</sub> sea más eficiente que otro.

Se Propone:

- Bloqueo H<sub>1</sub>: clorfenamina 10 mg ev.
- Bloqueo H<sub>2</sub>: famotidina 20 mg ev.



### **3.-Broncodilatadores:**

El manejo de la broncoconstricción con agonistas beta-2 puede ser útil en el tratamiento sintomático del broncoespasmo refractario a adrenalina.

Se Propone, según gravedad del cuadro clínico:

- Primera instancia: salbutamol: 2 puff.
- Segunda instancia: bolos de salbutamol de 100-200 µg.
- Tercera instancia: Infusión de salbutamol de 5-25 µg·min<sup>-1</sup>

### **Primera aproximación diagnóstica durante la reacción:**

Tomar muestra de triptasa sérica (para el diagnóstico del mecanismo de la reacción) y determinación de IgE específicas (para el diagnóstico del agente causal) lo más precozmente después de la reacción. Tomar contramuestra después de 24 horas y enviar ambas muestras a un laboratorio especializado.

### **Observación:**

Después de presentar una reacción anafiláctica, según la gravedad del cuadro clínico y el criterio del anestesta, los pacientes podrían tener que permanecer en una unidad de paciente crítico para observación, soporte hemodinámico y/o respiratorio según necesidad. No existe evidencia que sugiera la duración que debe tener esta estadía en Intensivo o Intermedio. Se sugiere que sea proporcional a la gravedad de la reacción inicial, con un mínimo de 4 a 6 horas en reacciones que responden rápidamente a tratamiento.

Este período de observación se fundamenta en que la reacción puede recurrir al momento de suspender la epinefrina y en el riesgo de que se desencadene una reacción bifásica, que puede ocurrir entre el 1% al 20% de los casos y es más frecuente en pacientes que se presentan inicialmente con síntomas más graves. Los intervalos reportados entre el inicio de la reacción y el inicio de la segunda fase van en rango de 1 a 72 horas.

Una vez estabilizado (si su condición lo permite), es recomendable que el paciente y sus familiares, reciban una prolija información sobre lo sucedido, los posibles cursos futuros de su condición y las acciones próximas a seguir, especialmente en relación con la identificación del agente que causó la reacción.





## **8. Manejo Perioperatorio de Pacientes Alérgicos al látex:**

Los pacientes alérgicos al látex, ya sea como resultado de una historia categórica o producto de un estudio alergoanestésico, pueden ser intervenidos quirúrgicamente en forma segura en ambiente libre de látex.

La disminución de la incidencia de reacciones anafilácticas al látex se ha atribuido a la identificación de los pacientes con mayor riesgo de presentarlas y a una serie de medidas preventivas que se ha implementado en este sentido. Entre ellas:

- Identificar pacientes de riesgo, especialmente con una historia cuidadosa.
- Manejar los pacientes con historia sugerente y confirmación de laboratorio (cuando es posible), evitando completamente el látex.
- Coordinar equipos: anesthesiólogos, cirujanos, enfermeras de pabellón y técnicos paramédicos.
- Disponer permanentemente de equipamiento libre de látex, para pabellón libre de látex, almacenado en un sitio determinado y conocido.
- Programar al paciente de cirugía electiva a primera hora, pues hay una menor cantidad de partículas de látex en suspensión; éstas pueden permanecer suspendidas en aire por más de 5 horas.
- Disponer letreros “ALERGIA AL LÁTEX” en todas las puertas del pabellón, así como en la cama del paciente durante el período postoperatorio. No debe entrar al pabellón ninguna persona con guantes de látex.
- Revisar todo el equipamiento que será utilizado y verificar que sea libre de látex.
- Una carta libre de látex (listado de insumos sin látex) debe acompañar al paciente durante su hospitalización.
- Instruir al paciente sobre la utilización de algún sistema de identificación (brazalete o medalla), que indique su condición de alérgico al látex.
- Profilaxis farmacológica: aunque es controversial, se han usado bloqueadores H1, H2 y corticoesteroides. Actualmente no es recomendado en forma mayoritaria.

Se adjunta el poster de manejo del Shock Anafiláctico propuesto por la Sociedad de Anestesiología de Chile, que no garantiza sea adecuado para todos los pacientes, pero puede ser de utilidad en la sistematización del tratamiento. Se recomienda que este poster esté ubicado en todos los recintos quirúrgicos, junto al de Manejo de Hipertermia Maligna.

