

# Anafilaxia

RICARDO CARDONA V.<sup>1</sup>. FERNANDO MONTOYA M.<sup>2</sup>. JULIO CÉSAR ORREGO A.<sup>1</sup>.  
HELÍ SALGADO V.<sup>3</sup>. CARLOS JULIO MONTOYA G.<sup>3</sup> .

## INTRODUCCIÓN

**L**AS REACCIONES ALÉRGICAS FATALES se describen desde hace más de 4.500 años (1), pero sólo desde el siglo pasado se empezó a comprender su fisiopatología. En 1902, Portier y Richet describieron una reacción sistémica fatal en algunos de sus animales de experimentación al inyectar repetitivamente una proteína de anémona marina, previamente tolerada (2); este fenómeno se denominó anafilaxia, para distinguirlo de la profilaxis (inyección de productos biológicos para la prevención de enfermedades).

Hoy se define la anafilaxia como una reacción sistémica de hipersensibilidad inmediata, mediada por inmunoglobulina E (IgE), con liberación de mediadores proinflamatorios por los mastocitos y basófilos. La anafilaxia posee dos fases, la primera de sensibilización y la segunda efectora, como respuesta al reingreso del alérgeno. El término reacción anafilactoide se refiere a un evento clínico similar, no mediado por IgE (3).

Los informes clínicos iniciales sobre anafilaxia (4) mostraron una proporción elevada de casos tras la administración de suero equino utilizado en las antitoxinas para difteria y tétanos (3). Desde hace más de 4.000 años los venenos de Himenópteros son desencadenantes frecuentes de anafilaxia y aún hoy siguen siendo un problema clínico de importancia; se estima que en los Estados Unidos se generan 40 muertes al año por esta causa.

.....  
<sup>1</sup> Unidad de Alergias. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Corporación Ciencias Básicas Biomédicas, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>3</sup> Grupo de Inmunodeficiencias Primarias. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

El descubrimiento de la penicilina y su uso masivo después de la segunda guerra mundial generó un nuevo agente causal de anafilaxia. El primer caso fatal inducido por penicilina se notificó en 1949 (5); el uso extensivo de esta droga y su presencia en sustancias insospechadas (6) (ejemplo: la leche) fue responsable de numerosos casos fatales con una mortalidad estimada entre 100 y 500 casos por año en los Estados Unidos (3,7-9).

## EPIDEMIOLOGÍA

EN 1924 LAMSON PUBLICÓ los primeros 41 casos de anafilaxia fatal (4). Una revisión en 1936 incluyó 68 casos fatales entre 1923 y 1935 (3). En 1973 el Programa Cooperativo de Vigilancia de Drogas de Boston informó 6 casos y 0.87 muertes por 10.000 pacientes (9). Más recientemente el Comité Británico de Seguridad Médica informó 140 casos de anafilaxia, 41 de los cuales fueron fatales (9). En Munich, la incidencia fue de 9.79 casos por 100.000 habitantes (10).

Obviamente, estos estudios permiten solamente una aproximación a la incidencia real del problema y existe una tendencia al subregistro de estos casos (11). A continuación se relaciona la frecuencia estimada de reacciones anafilácticas a diferentes agentes.

### Aspirina y antiinflamatorios no esteroides

La incidencia de reacciones anafilácticas a la aspirina y los antiinflamatorios no esteroides (AINE) es variable desde 2% en niños (12) hasta 97% en adultos con asma, rinosinusitis y pólipos (13). Se ha informado una frecuencia de 0.002% reacciones

Una de las causas frecuentes de anafilaxia son los antibióticos.

Las reacciones a penicilina ocurren con una frecuencia de 1 a 5 casos por 10.000 y la mortalidad es de 1 por 50.000 a 100.000 en los pacientes en tratamiento.

fatales a la aspirina (3,9). La prevalencia de reacciones anafilácticas a AINE, en 51.797 pacientes que tomaban estos agentes, fue relativamente baja; se encontraron 35 casos de choque, 11 de angioedema y 106 de urticaria (9).

### Reacciones en el período perioperatorio

Diferentes agentes son responsables de estas reacciones, tales como el látex, relajantes musculares, sustitutos del plasma y otros más. En Australia, la incidencia de reacciones alérgicas durante la

anestesia está entre 1 en 5.000 a 25.000, con una mortalidad del 3.4% (14). En Francia, una reacción anafiláctica severa ocurre por cada 4.500 anestésicos generales (15) y en el Reino Unido las reacciones anafilácticas fueron implicadas en el 4.3% de las muertes ocurridas durante la anestesia (16).

La administración de relajantes musculares del tipo amonio terciario y cuaternario es el principal factor desencadenante de dichas reacciones (17). En Francia, estos fármacos causaron el 77.8% de los episodios de anafilaxia entre 1982 y 1988 (18).

### Antibióticos

Otra de las causas frecuentes de anafilaxia son los antibióticos. Las reacciones a penicilina ocurren con una frecuencia de 1 a 5 casos por 10.000 y la mortalidad es de 1 por 50.000 a 100.000 en los pacientes en tratamiento (3,9).

### Medios de contraste

La frecuencia de reacciones a medios de contraste disminuyó con la introducción de agentes

hiposmolares. Estas reacciones tenían una incidencia del 1%, y eran fatales en el 0.009% (19). En una serie de 337.647 pacientes que recibieron agentes hiperosmolares ocurrieron reacciones severas en el 0.022% (9).

## Látex

Las reacciones al látex fueron poco comunes antes de 1980. Actualmente constituyen un problema de salud pública en algunos grupos de riesgo. Entre el 8 y el 17% de los trabajadores de la salud expuestos están sujetos a reacciones al látex (20). Algunos estudios muestran que más del 6% de los donantes de sangre son positivos para IgE antilátex (20). La razón del incremento en las reacciones se correlaciona con el mayor uso de guantes de este material, debida a las normas de bioseguridad establecidas para el control de la epidemia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (21).

## Alimentos

En 30 de 267 adultos estudiados durante 14 años por reacciones anafilácticas los alimentos fueron los desencadenantes y en 60 se sospechó su participación. Los alimentos responsables más frecuentes fueron el pescado y el maní (22).

## Antisueros

Hoy en día son una causa rara de anafilaxia; todavía se presentan casos cuando se utilizan para el tratamiento de las mordeduras de serpientes y como inmunosupresores. Sin embargo, la frecuencia de reacciones anafilácticas a la globulina antilinfocítica es alta (2%) (9).

## Vacunas

En los niños las reacciones anafilácticas raramente se asocian con las vacunas. En un estudio en No-

ruega en niños de 1-3 años vacunados contra sarampión, se encontraron 6 casos en 60.000 (1:10.000) (23). Un estudio en Chicago sugiere que la reacción a la vacuna del sarampión se debe a sensibilización a la ovoalbúmina, pero otros han encontrado que la vacuna triple viral (MMR) y la antisarampionosa son bien toleradas en pacientes alérgicos al huevo (24,25). En un caso de hipersensibilidad a la MMR se encontró sensibilización a la gelatina (estabilizador de la vacuna) (26). Las reacciones alérgicas debidas a otras vacunas son raras.

## Anafilaxia idiopática

El 70% de los casos de anafilaxia que consultan al alergólogo no tienen causa identificable (22). Sin embargo, hay que tener en cuenta que los casos de anafilaxia idiopática rara vez son fatales (27).

## FACTORES DE RIESGO

LA EDAD, LA RAZA O EL LUGAR DE RESIDENCIA no son factores que incrementen la frecuencia de la anafilaxia (28). En la mayoría de los casos el sexo no es un factor de importancia. Sin embargo, las reacciones a la aspirina, el látex y los relajantes musculares son más frecuentes en las mujeres (9,21,29) y la anafilaxia causada por picaduras de insectos es más frecuente en los hombres (30).

El riesgo de anafilaxia aumenta con la frecuencia, la ruta de administración parenteral y el tiempo de exposición al antígeno específico (28). La constancia en la administración del antígeno es importante puesto que al interrumpir los ciclos de tratamiento se puede fácilmente inducir la anafilaxia; es el caso de los pacientes alérgicos a la insulina (31). Los pacientes tratados con insulina protamina tienen un riesgo 40 a 50 veces mayor de tener una reacción anafiláctica a la protamina, que aquéllos que la utilizan para contrarrestar el efecto de los anticoagulantes (32).

Algunos medicamentos utilizados por el paciente como bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos, inhibidores de la ECA y agentes bloqueadores de los canales de calcio, hacen más difícil el tratamiento del episodio anafiláctico. (Tabla N° 1)

La atopia se ha señalado como factor de riesgo para padecer anafilaxia; la importancia de la misma depende de factores como el antígeno involucrado y la ruta de administración. En los atópicos que reciben penicilina, insulina o relajantes musculares y en aquéllos que han sufrido picaduras de himenópteros no se desencadenan reacciones anafilácticas más frecuentemente (9) (33-36). Contrariamente, se incrementa la frecuencia de anafilaxia en pacientes atópicos expuestos al látex (37,38), a los medios de contraste radiológico (9) y al ejercicio (39); la anafilaxia idiopática también es más frecuente en los individuos atópicos (40).

La atopia se ha señalado como factor de riesgo para padecer anafilaxia; la importancia de la misma depende de factores como el antígeno involucrado y la ruta de administración.

gastrointestinal), el incremento de la permeabilidad vascular, la vasodilatación, la activación de las terminaciones nerviosas y la depresión miocárdica (42). Muchos de estos mediadores son capaces de activar otras vías de inflamación como el sistema de las cininas, del complemento, la coagulación y la fibrinólisis.

### Inducción de la síntesis de óxido nítrico (ON)

La producción de ON también se estimula durante la anafilaxia (43). El ON se produce constitutivamente en el endotelio vascular; los mastocitos y el músculo liso también pueden producirlo. La síntesis de ON se estimula por numerosos factores como la histamina, el leucotrieno C4, la bradiquinina, la sustancia P y la hipoxia (44,45). El ON produce vasodilatación, incremento de la permeabilidad vascular y broncodilatación.

## FISIOPATOLOGÍA

Es sabido que las reacciones anafilácticas se originan por la degranulación de los mastocitos y los basófilos, debido a la unión del alérgeno a dos moléculas de anticuerpos IgE específicos para el mismo (41). Esta unión lleva a la activación de proteasas asociadas a la membrana, incrementa el adenosin monofosfato (AMP<sub>c</sub>) y el calcio intracelular, se producen cambios en la membrana celular y se estimula la secreción de mediadores. Ésta puede ser de gránulos preformados o sintetizados de novo. La histamina es el mediador preformado más conocido, mientras que las prostaglandinas y los leucotrienos son los más comúnmente sintetizados de novo (41). Los eventos estimulados por los mediadores liberados incluyen el espasmo del músculo liso (bronquial, arterial coronario y del tracto

## HALLAZGOS POSMORTEN

La determinación de la IgE específica y de la triptasa sérica ha sido utilizada para determinar si la causa de la muerte ha sido la anafilaxia (46-49).

En 19 pacientes fallecidos por anafilaxia, se obtuvo suero antes o hasta 24 horas después del deceso, y se midieron los niveles de triptasa y de IgE específica. Los primeros estaban elevados en todos los pacientes fallecidos por picaduras de Himenópteros y en la anafilaxia causada por agentes diagnósticos y terapéuticos, y en el 75% de los fallecidos por reacciones a alimentos. Los niveles de IgE estuvieron elevados en el 100% de los pacientes con reacciones fatales por alimentos y en el 55% de los fallecidos por picaduras de Himenópteros. Es de anotar

que la triptasa sérica puede ser medida hasta 15 horas después de la muerte (49).

## REACCIONES ANAFILACTOIDES

Las reacciones anafilactoides son clínicamente similares a los episodios anafilácticos pero difieren de éstos porque no se comprueba mediación por IgE específica y se producen por diferentes mecanismos. Algunos ejemplos de agentes que causan estas reacciones incluyen los medios de contraste radiológico (32), los expansores del plasma (50,51), los opiáceos, algunos antibióticos en altas dosis, los relajantes musculares (3,52), la aspirina y otros agentes antiinflamatorios no esteroideos (13).

Algunos antígenos producen agregados inmunes que activan el complemento; estas reacciones se describen luego de la administración de protamina (53), dextrans (54), albúmina (55) y gamaglobulina en pacientes con deficiencia de IgA (56). Además, los medios de contraste radiológico (13) y la protamina (57) producen reacciones anafilactoides por activación de múltiples vías inflamatorias, que incluyen el complemento, el sistema de la coagulación y el sistema calicreína-cininas.

## CLÍNICA

Las reacciones anafilácticas producidas por medicamentos parenterales se manifiestan en un 95% de los individuos a los cinco minutos de la administración, mientras que los aplicados por vía subcutánea u oral producen sintomatología más tardía; la rapidez de aparición de los síntomas es un factor pronóstico de la gravedad del episodio y en los individuos que requieran tratamiento resucitador se pueden presentar recidivas hasta en un 20% de los casos (3). Como en otras enfermedades alérgicas, se produce una respuesta tardía que aparece aproxi-

madamente 8 horas después del episodio inicial; si los síntomas continúan por más de 5 horas después de instaurar una terapia agresiva, la reacción se denomina anafilaxia persistente (58). En la Tabla Nº 1 se relacionan los factores asociados con anafilaxia severa o fatal.

TABLA Nº 1

### FACTORES ASOCIADOS CON ANAFILAXIA SEVERA O FATAL

<b>Medicamentos utilizados rutinariamente por el paciente</b>	Agentes bloqueadores $\beta$ adrenérgicos Inhibidores de la ECA Agentes bloqueadores de los canales de calcio
<b>Enfermedad presente en el paciente</b>	Asma bronquial Enfermedades cardiovasculares
<b>Edad</b>	Pacientes geriátricos
<b>Alergia</b>	Atopia o reacciones previas
<b>Ruta de administración del alergeno</b>	Intravenosa
<b>Grado de exposición al alergeno</b>	Frecuencia e intervalo de aplicación

La anafilaxia recurrente idiopática es una entidad clínica bien documentada. Antes de hacer este diagnóstico se debe buscar relación con algún agente específico que cause una reacción dependiente o independiente de IgE; si es imposible encontrarlo, se confirma el diagnóstico (59). El 53% de estos

pacientes tienen antecedentes de atopia o alergia alimentaria; un subgrupo de ellos no responden a la administración de altas dosis de corticosteroides (síndrome de anafilaxia idiopática maligna) (3,60).

La anafilaxia y las reacciones anafilactoides se presentan en forma variada y comprometen diversos sistemas corporales. Por eso es de gran importancia conocer los diferentes signos y síntomas asociados a esta entidad. Se enunciarán los hallazgos clínicos más relevantes (3,22,49,61).

## Generales

Ansiedad, astenia, sensación de pánico o catástrofe inminente, confusión y alteración del sistema nervioso central.

## Cutáneos

Prurito, enrojecimiento, urticaria, edema de labios y párpados.

## Ojos y área otorrinolaríngea (ORL)

Rinorrea, prurito ocular y nasal, lagrimeo, estornudos, sabor metálico, edema de la úvula y la orofaringe.

## Cardiovasculares

Disminución de la presión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca, arritmias (taquicardia supraventricular), paro cardiovascular.

## Respiratorios

Estridor, tos, sibilancias, disnea, paro respiratorio.

## Viscerales

Náuseas, vómito, dolor abdominal, dispepsia, diarrea, incontinencia fecal.

## Sistema nervioso central (SNC)

Mareo, cefalea, zumbidos, convulsiones.

## Sanguíneos

Hemoconcentración, leucocitosis y diátesis hemorrágica.

En un análisis de 4 series con un total de 743 pacientes con anafilaxia y reacciones anafilactoides, los hallazgos más frecuentes fueron: urticaria, edema de la vía aérea superior, asfixia y enrojecimiento (22,40,62,63) (Tabla N° 2).

TABLA N° 2

### FRECUENCIA DE SIGNOS Y SÍNTOMAS DURANTE LA ANAFILAXIA

HALLAZGOS	(%)
Urticaria y angioedema	88
Edema de la vía aérea superior	56
Asfixia	47
Enrojecimiento	46
Síncope e hipotensión	33
Náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal	30
Rinitis	16
Dolor de cabeza	15
Dolor subesternal	6
Prurito sin exantema	4.5
Choque	1.5

Es importante observar la úvula, la conjuntiva y la mucosa nasal, ya que la anafilaxia es una reacción sistémica, y si hay manifestaciones cutáneas y mucosas se debe pensar rápidamente que esto mismo ocurre internamente; sin embargo, se pueden

encontrar inicialmente compromiso cardiovascular y choque sin que ocurran cambios cutáneos o respiratorios (9). Las manifestaciones cardíacas pueden ser profundas y variadas (64-66); característicamente, la anafilaxia está asociada con taquicardia compensadora que ocurre en respuesta a la depleción del volumen vascular, lo que es un signo útil para diferenciarla de una reacción vasodepresora vagal. La bradicardia, común ante un estímulo vagal, también puede ocurrir en la anafilaxia (67,68). Esto se debe probablemente al reflejo cardioinhibidor de Bezold-Jarisch que se origina en los receptores sensoriales de la pared inferoposterior del ventrículo izquierdo, activados por isquemia, y las fibras amielínicas tipo C que transmiten el estímulo completando el reflejo.

## LABORATORIO

LOS ESTUDIOS DE LABORATORIO SON INÚTILES en muchos casos de anafilaxia (2), a menos que se requieran para evaluar la severidad del evento o establecer su causa.

Hay hemoconcentración, anormalidades inespecíficas en la química sanguínea, elevación del segmento S-T, aplanamiento o inversión de la onda T y arritmias (69,70). Existe disminución de la  $PO_2$ , y si la hipoxia persiste puede elevarse la  $PCO_2$  y disminuir el pH por retención de  $CO_2$  y acidosis metabólica (71). En algunas reacciones se demuestran complejos inmunes circulantes y consumo de complemento (72). Hasta 30 minutos después del episodio anafiláctico se detectan niveles elevados de histamina sérica y hasta 90 minutos los de triptasa sérica (3). También se pueden medir en la orina los niveles de leucotrieno E4 (2). Los niveles séricos de IgE específica (RAST) y las pruebas de

alergia pueden ser útiles para descubrir la causa de la anafilaxia.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

LA CONDICIÓN MÁS COMÚN QUE SIMULA LA ANAFILAXIA es la reacción vasopresora que se caracteriza por hipotensión, palidez, debilidad, náusea, vómito y diaforesis profusa. La bradicardia es característica de las reacciones vasopresoras; sin embargo, la anafilaxia muchas veces cursa con pulso normal o bradicárdico (68).

Otras entidades comunes (9,67,69,70,73,75) que se confunden con un episodio anafiláctico son:

- El **colapso vasovagal** que se presenta durante el estrés o el miedo con bradicardia, presión arterial normal o elevada, palidez, frío y piel húmeda, signos y síntomas que disminuyen al acostarse.
- No es raro que el **síndrome carcinoide** produzca síntomas similares a los de la anafilaxia dado que los tumores carcinoides secretan histamina, calcitreína, neuropéptidos y prostaglandinas (76).
- En el **síndrome menopáusic** puede haber enrojecimiento de la cara, cuello, tronco y senos que dura de 3 a 5 minutos y puede ocurrir varias veces al día; no hay falla en la presión arterial.
- En la reacción que se presenta luego de la ingestión de alcohol en pacientes que vienen recibiendo sulfonilúreas (clorpropamida), el enrojecimiento comienza 3 a 5 minutos después de la ingestión y tiene un pico a los 15 minutos; no hay falla en la presión arterial, síncope o síntomas gastrointestinales.

La condición más común que simula la anafilaxia es la reacción vasopresora que se caracteriza por hipotensión, palidez, debilidad, náusea, vómito y diaforesis profusa.

- En la **mastocitosis sistémica** se presentan ataques periódicos de enrojecimiento, cefalea, prurito, taquicardia, diarrea, síncope y lesiones maculopapulares que pueden desencadenar lesiones urticarianas con un mínimo trauma cutáneo.
- El **síndrome del restaurante chino** se desarrolla rápidamente después de ingerir comida china rica en glutamato monosódico; sus síntomas incluyen enrojecimiento generalizado, sudoración, cefalea, opresión torácica y náuseas.
- La **enfermedad del suero** puede manifestarse con lesiones urticariformes que generalmente ocurren de 5 a 21 días después de la estimulación antigénica, y se debe a la activación del complemento por inmunocomplejos; los síntomas más comunes son: fiebre, artralgias o artritis, vasculitis con lesiones purpúricas palpables. Los síntomas se resuelven de dos a tres semanas después de evitar la exposición al agente causal; la recuperación es completa.
- En el **angioedema hereditario** existe historia de obstrucción laríngea recurrente, episodios de edema facial y de extremidades, cólicos abdominales, ausencia de lesiones urticariformes con baja actividad del inhibidor de la C1esterasa y pobre respuesta a los antihistamínicos y esteroides.
- En la **epilepsia autonómica** la presión sanguínea puede fallar o elevarse, hay taquicardia, enrojecimiento y síncope.
- La **escombroidosis** ocurre después de la ingestión de pescado (77). Los síntomas son enrojecimiento, urticaria, cefalea, náusea o vómito. En su etiología se han implicado la *Klebsiella pneumoniae* y el *Proteus morgani*. Estas bacterias decarboxilarían la histidina produciendo saurina, una sustancia con actividad similar a la de la histamina. Las personas que ingieren grandes cantidades de pescado podrían experimentar esta reacción; los pacientes que toman

isoniacida parecen ser especialmente susceptibles (78).

- Los pacientes con **leucemias basofílicas o promielocíticas** tienden a producir grandes cantidades de histamina y pueden presentar episodios anafilácticos desencadenados por medicamentos como la tretinoína (79).
- Algunas mujeres con anafilaxia idiopática presentan episodios relacionados con la progesterona (80-81). Pacientes con este trastorno presentan reacciones anafilactoides tras la infusión de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) y después de la inyección intradérmica de medroxiprogesterona. El mecanismo de producción de este desorden es desconocido. La entidad debería ser considerada en mujeres usualmente mayores de 35 años, que presentan episodios recurrentes de anafilaxia relacionados con el ciclo menstrual (82).
- El **síndrome de extravasación capilar** puede presentarse como anafilaxia. Es una enfermedad rara y casi siempre mortal caracterizada por angioedema, síntomas gastrointestinales y choque con hemoconcentración. Está usualmente asociada con gamopatía monoclonal (83).

## MANEJO

- **ADRENALINA**, SC o IM, a dosis de 0,01mg/k ó 0,01 ml/k (1:1000). Ampollas de 1mg /ml. La misma dosis puede repetirse cada 15-20 minutos hasta por tres oportunidades; si no hay mejoría evaluar necesidad de un bolo IV.
- **ASEGURAR LA VÍA AÉREA**: si existen signos y síntomas de obstrucción se debe hacer intubación endotraqueal, punción de la membrana cricotiroides de emergencia o traqueostomía.
- **GARANTIZAR EL ACCESO A UNA VENA** para mantener la volemia y aplicar medicamentos por esta vía.
- **SI EL SITIO DE INICIO DE LA REACCIÓN** es una extremidad aplicar un torniquete (5 minutos de pre-



sión x 2 minutos de liberación) y aplicar adrenalina SC o IM en el mismo sitio, a la dosis indicada anteriormente (picadura de insecto, inmunoterapia y pruebas alérgicas).

**Si APARECEN SIGNOS DE AGRAVAMIENTO** el paciente se debe trasladar a una unidad de cuidados intensivos.

### Para el manejo de la hipotensión asegurar los siguientes pasos:

- ◆ Posición de Trendelenburg
- ◆ Líquidos endovenosos: Solución salina o Hartman; 1 litro en adultos y 30 ml/kg en niños durante los 30 minutos iniciales
- ◆ Bolo de adrenalina: 1 ampolla diluida 1:10.000 en solución salina. (dosis: 0.02-0.1  $\mu$ g/kg/min. Máximo 3-5 mg). Si se mantienen o persisten los síntomas, debe ser administrada lentamente y en una extremidad sin torniquete. Siempre evaluar el riesgo beneficio.
- ◆ Si no hay respuesta, iniciar goteo de dopamina (dosis: 2-10  $\mu$ g/kg/min) con monitoreo constante de las cifras tensionales.
- ◆ Los pacientes muy enfermos o delicados se beneficiarán de la medición de la presión venosa central o de la presión arterial pulmonar.
- ◆ Si el paciente ha estado recibiendo  $\beta$  bloqueadores no le sirven ni la adrenalina ni la dopamina; se sugiere:
  - Glucagón (dosis: 5-15  $\mu$ g/min)
  - Isoproterenol (dosis 2  $\mu$ g/min)
  - Atropina (dosis 0.3-0.5 mg cada 5 a 10 minutos, repetir máximo hasta 4 veces).
- ◆ Si no responde al tratamiento anterior, colocar naloxona 0.01 mg/kg, hasta una dosis de 0.4 mg/dosis.
- ◆ Evaluar la necesidad de vestidos antichoque (vestidos inflables a presión)

- ◆ Adicionar manejo con antiarrítmicos si es necesario.

### Para el manejo del broncoespasmo se recomienda:

- ◆ Oxígeno de 40 a 100% por máscara.
- ◆  $\beta_2$  agonista de acción corta, inhalado o nebulizado: Terbutalina (dosis: 2 inhalaciones cada 10 min y espaciar según respuesta; para uso con nebulizador: 2-10 mg/ml diluidos en 5 ml de solución salina); también se puede aplicar SC.
- ◆ Se puede aplicar aminofilina en los no respondedores a las medidas anteriores, a la dosis de 6 mg/kg/ 30 min en goteo IV lento.
- ◆ Esteroides: Ante un cuadro clínico general de anafilaxia se debe iniciar:
  - Hidrocortisona (dosis niños: 6-8 mg/kg al inicio y continuar 4-6 mg/kg cada 4 a 6 horas. Dosis adultos: 200 mg iniciales, luego 100 mg c/ 4-6 horas; mantener máximo 3-4 días y suspender abruptamente). No se puede usar en los casos de anafilaxia a AINE.
  - Opciones:
    - Dexametasona IV 2 mg/kg/dosis.
    - Betametasona IV:  
niños: 0.002-0.125 mg/kg/día  
adultos: hasta 8 mg/día.
- ◆ Cuando no hay buena respuesta, luego de 1-2 horas de terapia vigorosa con el tratamiento anterior, se debe iniciar metilprednisolona a dosis de 1-2 mg/kg, con un máximo de 250 mg IV cada 4 a 6 horas.

### Para el manejo del angioedema y la urticaria se recomiendan:

- ◆ Antihistamínicos H1 (uno de los siguientes):
  - Difenilhidramina (dosis 1 mg/kg cada 4 a 6 horas) IM o IV

- Hidroxicina (dosis 1-2 mg/k cada 4 - 6 horas) IM o IV
  - Clemastina (dosis: 1-2 mg/k cada 4-6 horas) IM o IV
  - Doxepina: Utilizar en casos refractarios: 50 mg cada 12 horas (adultos).
- ◆ Antihistamínicos H2:
- Cimetidina (la dosis en niños es de 3-5 mg/k y en adultos 300 mg cada 6 a 8 horas).

### Otras recomendaciones:

- Tener en cuenta los efectos secundarios de la medicación administrada y las complicaciones de la anafilaxia.
- Si se necesita prolongar el tratamiento, se debe evaluar la necesidad de hacer hemoleucograma y electrolitos, gases arteriales, niveles de teofilina en sangre y vigilancia de otras medicaciones.
- Radiografía de tórax ante una pobre respuesta del broncoespasmo o si se encuentra otra anomalía al examen clínico.
- Electrocardiografía para monitorizar posible isquemia cardíaca o arritmias.

## SEGUIMIENTO DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA

- **ESPERAR QUE EL PACIENTE** permanezca estable por 24 horas para dar de alta y revisar nuevamente a más tardar a las 48 horas de la salida.
- **LA ADRENALINA SE ADMINISTRA** sólo durante la fase aguda y máximo durante 3 horas en la fase de estabilización.
- **LAS NEBULIZACIONES** del beta agonista se administrarán cada 6 horas hasta que se alcancen 8 días sin síntomas.

- Los esteroides se deben mantener entre 3 y 10 días, y luego se suspenden abruptamente. Los esteroides venosos se pueden cambiar a la vía inhalada.
- Los antihistamínicos H1 y H2 se deben mantener por 2 semanas luego de la desaparición de los síntomas.

## CONSIDERACIONES ESPECIALES

- La vancomicina aumenta la liberación de histamina; si existe historia clínica de asma, angioedema, etc, se debe aplicar conjuntamente con antihistamínicos H<sub>1</sub>.
- Las pacientes embarazadas con choque anafiláctico deben recibir tratamiento para la anafilaxia, pero los líquidos endovenosos deben ser aplicados inmediatamente se sospeche el cuadro.

## PREVENCIÓN

Siempre que se aplique un medicamento, de cualquier tipo, especialmente por vía parenteral, es aconsejable poseer el equipo adecuado para el manejo de un episodio anafiláctico. (Tabla N° 3) (9).

Las reacciones anafilácticas son situaciones clínicas inevitables en la práctica médica. Sin embargo, su incidencia y severidad pueden ser disminuidas con medidas preventivas, generadas por medio de una adecuada historia clínica y acompañadas con el conocimiento inmunológico de las reacciones cruzadas de los diferentes medicamentos. Cuando exista historia clínica de reacción alérgica a un medicamento específico, debe administrarse un sustituto que no posea reacción cruzada con aquél al cual es sensible el paciente.

**Tabla N° 3**

**EQUIPO Y MEDICACIÓN NECESARIOS PARA LA ATENCIÓN URGENTE DE LA ANAFILAXIA**

<b>PRIMARIO</b>	<b>SOPORTE</b>
Torniquete	Succionador
Jeringas de 1 y 5 ml	Dopamina (ampollas)
Tanque de oxígeno con máscara y cánula nasal	Bicarbonato de sodio (ampollas)
Solución acuosa de epinefrina 1:1000 (ampolla 1ml, tener varias ampollas)	Aminofilina (ampollas)
Ranitidina (ampollas)	Atropina (ampollas)
Corticosteroides inyectables	Equipo de venoclisis
Ambú, cánulas Guedel, laringoscopio, tubos endotraqueales para adultos y niños, aguja #12	
Líquidos intravenosos: 2.000 ml de cristaloides o 1.000 ml de coloides	<b>OPCIONALES</b> Desfibrilador
Aerosol beta agonista o nebulizado	Gluconato de calcio (ampollas)
Glucagón (ampollas)	Neurolepticos para convulsiones
Electrocardiógrafo Solución salina en viales de 10 ml para dilución de epinefrina	

Hasta donde sea posible es preferible la vía oral a la parenteral. Si existe la posibilidad de inducir un episodio con un fármaco parenteral o si se aplica en un paciente de riesgo, se debe esperar de 20 a 30 minutos bajo supervisión médica; después de este lapso es raro que ocurra una reacción anafiláctica.

Los pacientes con historia de anafilaxia deben portar un brazalete de alerta médica, un dije o una tarje-

ta de información médica que advierta sobre el riesgo de sufrirla.

Se puede instruir a los pacientes en la utilización de equipos de emergencia con adrenalina que deben ser llevados a donde se desplace el paciente y en lo posible enseñarle a un acompañante a utilizarlo, en el caso de que se presente un episodio grave. Además, estos pacientes deben ser prevenidos de no tomar medicamentos como beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores del receptor de angiotensina II, inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) y antidepresivos tricíclicos. Algunas drogas disminuyen la actividad de la adrenalina (como los betabloqueadores), otras interfieren con la respuesta hipertensora compensadora (como los inhibidores de la ECA, los bloqueadores de la angiotensina II y los antidepresivos tricíclicos) y los inhibidores de la monoaminooxidasa están contraindicados para administrarse conjuntamente con adrenalina por los efectos colaterales que producen.

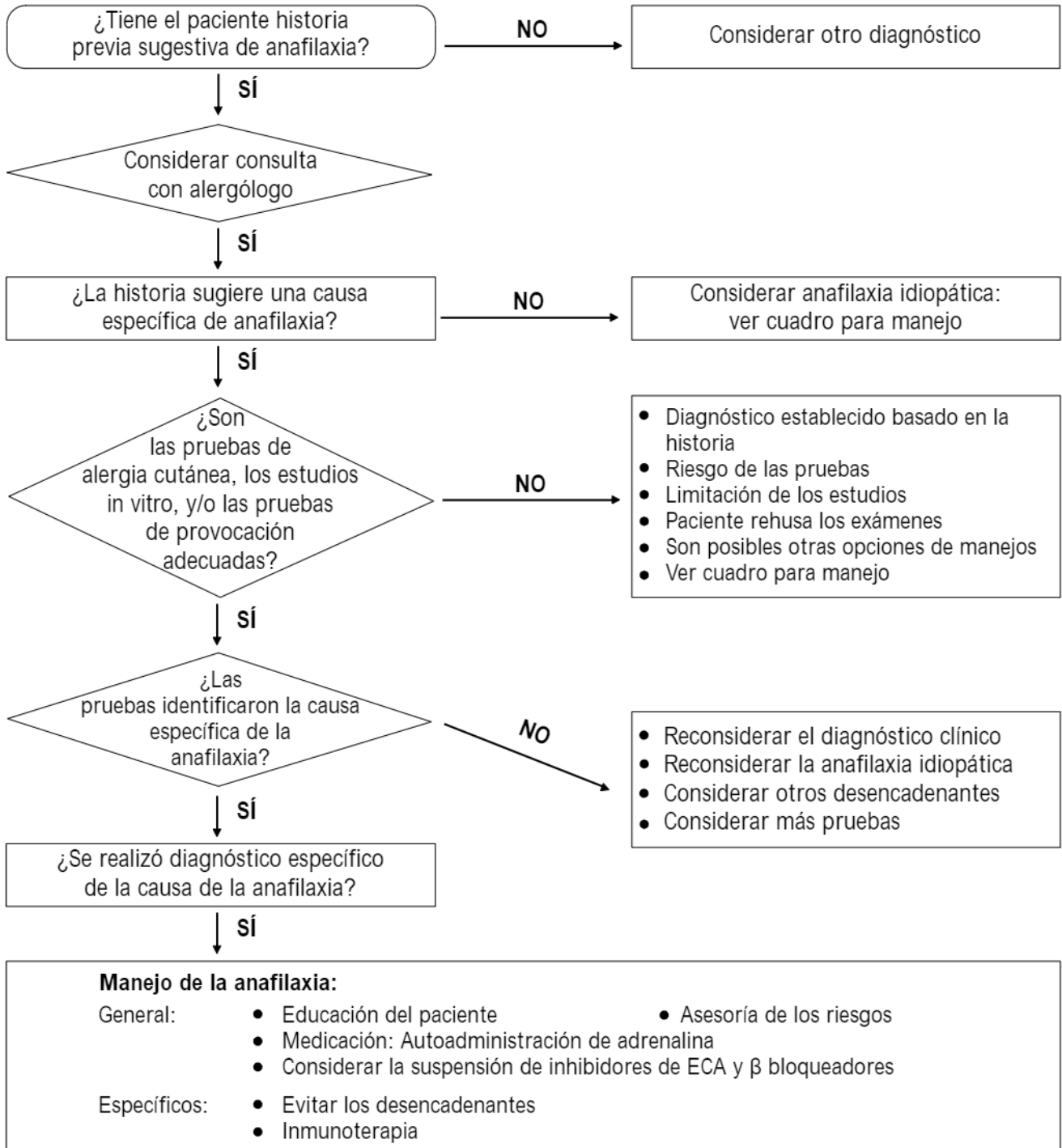
Si el paciente necesita medicación, agentes diagnósticos de riesgo u otro procedimiento que pueda causar anafilaxia, se deben instaurar medidas preventivas específicas como: pretratamiento, pruebas de provocación previas o desensibilización. Hay tratamientos preventivos específicos publicados para muchos casos individuales. La desensibilización es útil cuando no hay posibilidad de cambiar el medicamento causante de la anafilaxia.

Existen medicamentos de aplicación parenteral que producen reacciones anafilácticas, tales como la gamaglobulina humana intravenosa o la nutrición parenteral lipídica, ante las cuales la velocidad de infusión es un factor desencadenante común de los episodios; se recomienda iniciar un goteo lento y aumentarlo hasta los límites establecidos para el medicamento, además de disponer de los medios de atención apropiados en caso de que se presente anafilaxia.

Se incluyen, por último, 2 algoritmos que esquematizan la evaluación inicial y el tratamiento de un paciente con anafilaxia (84) (Algoritmos N° 1 y N° 2).

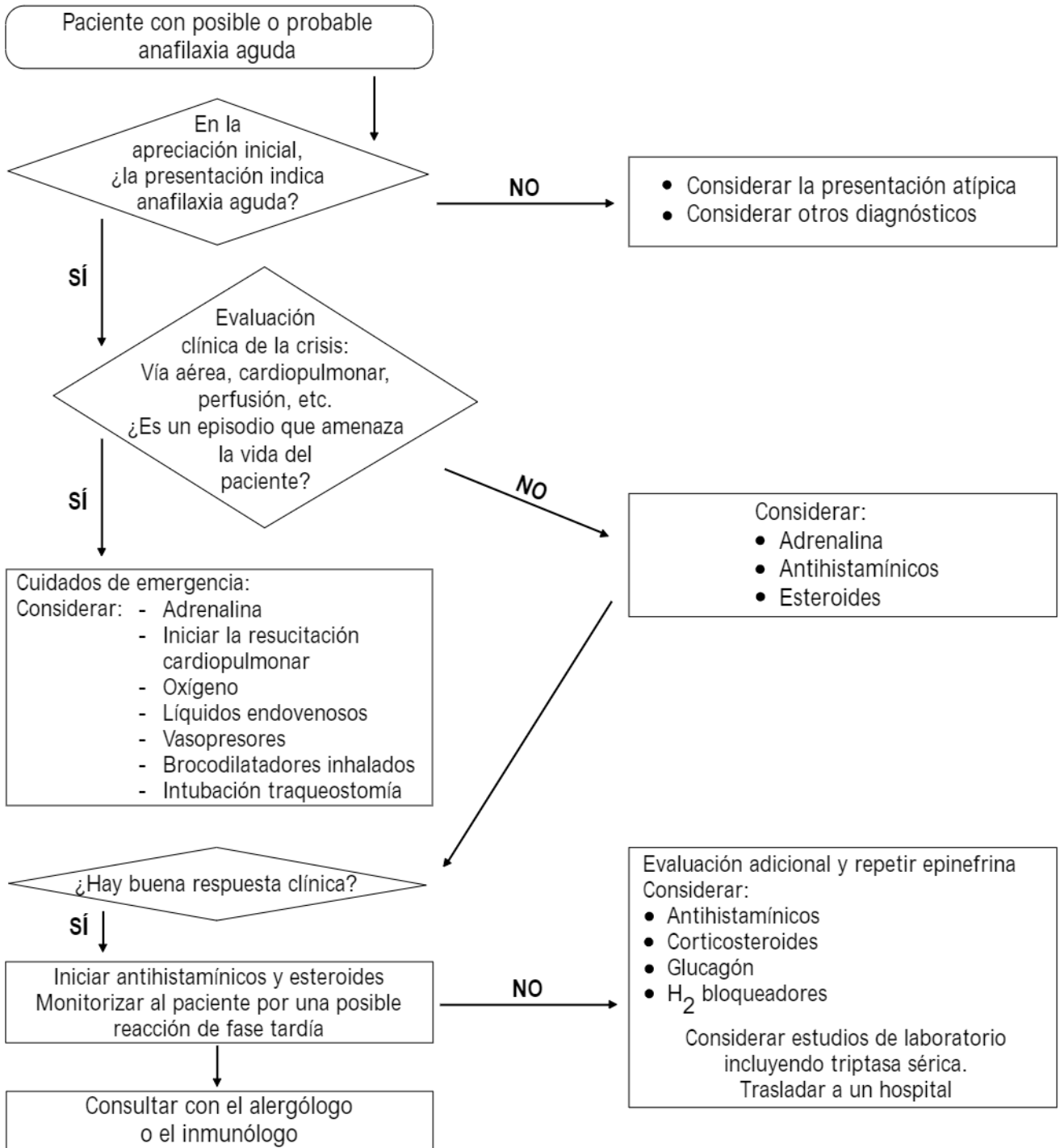
## ALGORITMO N° 1

### EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE CON ANTECEDENTES DE ANAFILAXIA



## ALGORITMO N° 2

### TRATAMIENTO DE UN EPISODIO DE ANAFILAXIA



## BIBLIOGRAFÍA

1. SHEFFER AL. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 227-233.
2. SIM TC, GRANT JA. Anaphylaxis. En: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, Shearer WT, Strober W., eds. *Clinical Immunology Principles and practice*. 1ª ed. St Louis: Mosby; 1995: 863-876.
3. MARQUARDT DL, WASSERMAN SI. Anaphylaxis. En: Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF, eds. *Allergy Principles and practice*. 3ª ed. St. Louis: Mosby; 1993: 1525-1536.
4. LAMSOM RW. Fatal anaphylaxis and sudden death associated with the injection of foreign substances. *JAMA* 1924; 82: 1091-1098.
5. WALDBOTT GL. Anaphylactic death from penicillin. *JAMA* 1949; 139: 526-527.
6. WELCH H. Problem of antibiotic in foods. *JAMA* 1959; 139: 2093-2096.
7. ROSENTHAL A. Follow-up study of fatal penicillin reactions: special report. *JAMA* 1958; 167: 1118-1121.
8. SCHILLER IW. Allergic reactions to penicillin. *J Allergy* 1953; 24: 383-404.
9. LIEBERMAN P. Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions. En: Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF, eds. *Allergy. principles and practice*. 4 ed. St. Louis: Mosby; 1999: 1080-1090.
10. BRESSER H, SANDNER C, RAKOSKI J. Anaphylactic emergencies in Munich. (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 368.
11. BARCLAY WR. Adverse drug reactions. *JAMA* 1979; 242: 656.
12. FALLIERS CJ. Aspirin and subtypes of asthma: risk factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 52: 141-147.
13. MANNING ME, STEVENSON DD, MATHISON DA. Reactions to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 1992; 12: 611-631.
14. FISHER MM, MORE DG. Epidemiology and clinical features of anaphylactic reactions in anesthesia. *Anaesth Intensive Care* 1981; 9: 226-234.
15. HATTON F, TIRET L, MAUJOL L. Enquete epidemiologique sur les anesthésies. *Ann Fr Anaesth Reanim* 1983; 2: 333-385.
16. CLARKE RSJ, DUNDEE JW, GARRETT RT. Adverse reactions to intravenous anaesthetics. *Br J Anaesth* 1975; 47: 575-585.
17. PEPYS J, PEPYS E, BALDO B. Anaphylactic/anaphylactoid reactions to anesthetic and associated agents. *Anesthesia* 1994; 49: 470-475.
18. MONERET-VAUTRIN DA, LAXENAIRE MC, HUMMER-SIGIEL M. Myorelaxants. En: Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, eds. *Le Risque Allergique en Anesthésie reanimation*. Paris: Masson, 1 ed.1991: 52-58.
19. SHEHADI WH. Adverse reactions to intravascularly administered contrast media. A comprehensive study based on a prospective surgery. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1975; 124: 145-152.
20. Allergy. Asthma and Immunology: Latex allergy an emerging health care problem. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:19-21
21. HAMANN J, CURTIS P. Natural rubber latex protein sensitivity. *Rev Am J Contact Dermatitis* 1993; 4: 4-21.
22. KEMP SF, LOCKEY RF, LIEBERMAN P. Anaphylaxis, a review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1749-1754.
23. AUKRUST L, ALMELAND TL, REFSUM D. Severe hypersensitivity or intolerance reactions to measles vaccine in six children. *Allergy* 1980; 35: 581-587.
24. FASANO MB, WOOD RA, COOKE SK. Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine. *J Pediatr* 1992; 120: 878-881.
25. JAMES JM, BURKS AW, ROBERSON PK. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995; 332: 1262-1266.
26. KELSO JM, JONES RT, YUNINGER JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 867-872.
27. KRASNICK J, PATTERSON R, MEYERS G. A fatality from idiopathic anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 376-379.
28. LIEBERMAN P. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. In: Spittel JA, ed. *Clinical Medicine*. 2 ed. Philadelphia: Harper & Row; 1981: 1-16.

29. HARNETT JC, SPECTOR SL, FARR RS. Aspirin idiosyncrasy: asthma and urticaria. In: Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF, eds. *Allergy principles and practice*. 3 ed. St. Louis: Mosby; 1978: 1004.
30. REISMAN RE. Insect allergy. In: Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF, eds. *Allergy Principles and Practice*. 2 ed. St. Louis: Mosby; 1978: 100.
31. GOTTSCHLICH GM, GRAVLEE GP, GEORGITIS JW. Adverse reactions to protamine sulfate during cardiac surgery in diabetic and non-diabetic patients. *Ann Allergy* 1988; 61: 227-281.
32. LIEBERMAN P. Difficult allergic drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 1991; 11: 213-233
33. GREEN GR, ROSENBLUM A. Report of the penicillin study group—American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1971; 48 : 331.
34. LIEBERMAN P, PATTERSON P, METZ R. Allergic reactions to insulin. *JAMA* 1971; 215: 1106-1112.
35. SETTIPANE GA, KLEIN DE, BOYD GK. Relationship of atopy and anaphylactic sensitization: a bee sting allergy model. *Clin Allergy* 1978; 8: 259-265.
36. VERVLOET D, DORRI F, LEMIERE C. Prevalence of muscle relaxant sensitization in a health care center. (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 289.
37. SLATER J. Latex allergies. *Ann Allergy* 1993; 70: 1-2.
38. FERNANDEZ DE CORRES L, MONEO I, MUNOZ D. Sensitization from chestnuts and bananas in patients with urticaria and anaphylaxis from contact with latex. *Ann Allergy* 1993; 7: 35-39.
39. HORAN RF, SHEFFER AL. Exercise-induced anaphylaxis. *Allergy Clin North* 1992; 12: 559-570.
40. ORFAN NA, STOLOFF RS, HARRIS KE. Idiopathic anaphylaxis: total experience with 225 patients. *Allergy Proc* 1992; 13: 35-43.
41. OWNBY DR. Pediatric anaphylaxis insect sting, and bites. *Immunol Allergy Clin North* 1999; 19: 347-361.
42. LIEBERMAN P. Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions. In: Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF, eds. *Allergy. principles and practice*. 4 ed. St. Louis: Mosby; 1999: 1080-1090.
43. YOKOKAWA K, MANKUS R, SAKLAYEN M. Increased nitric oxide production in patients with hypotension during hemodialysis. *Ann Inter Med* 1995; 123: 35-37.
44. MAYHAN W. Nitric oxide accounts for histamine-induced increases in macromolecular extravasation. *Am J Physiol* 1994; 266: H2369-H2373.
45. ANGGARD E. Nitric oxide: mediator, murderer and medicine. *Lancet* 1994; 343: 1199-1206.
46. SCHWARTZ HJ, SUTHEIMER C, GAUERKE M. Hymenoptera venom-specific IgE antibodies in post-mortem sera from victims of sudden, unexpected death. *Clin Allergy* 1988; 18: 461-468.
47. SCHWARTZ HJ, YUNGINGER J, SCHWARTZ LB. Unrecognized anaphylaxis may be a cause of sudden unexpected death (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91(suppl): 154.
48. ANSARI M, ZAMORA J, LIPSCOMB M. Postmortem diagnosis of acute anaphylaxis by serum tryptase analysis: a case report. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 101-103.
49. BECKER A, MACTAVRISH G, FRITH E. Postmortem tryptase and Immunoglobulin E (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 369.
50. HEDIN H, RITCHER W, RING J. Dextran-induced anaphylactoid reactions in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1976; 52: 145.
51. VERLOET D, SENFT M, DUGUE P. Anaphylactic reactions to modified fluid gelatins. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 535-540.
52. VERLOET D, NIZANKOWSKA E, ARNAUD A. Adverse reactions to suxamethonium and other muscle relaxants under general anesthesia. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 552-559.
53. WESTABY S, TURNER MW, STARK J. Complement activation and anaphylactoid response to protamine in a child after cardiopulmonary bypass. *Brit Heart J* 1985; 54: 574-576.
54. HEDIN H, RICHTER W. Pathomechanisms of dextran-induced anaphylactoid/anaphylactic reactions in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1982; 68: 122-126.
55. RING J. Anaphylactoid reactions to intravenous solutions used for volume substitution. *Clin Rev Allergy* 1991; 9: 397-414.
56. VYAS GN, FUDENBERG HH. Isoimmune anti-IgA causing anaphylactoid transfusion reactions. *N Engl J Med* 1969; 280: 1073-1074.

57. WEISS ME, NYHAN D, PENG Z. Association of protamine IgE and IgG antibodies with life-threatening reactions to intravenous protamine. *N Engl J Med* 1989; 320: 886-892.
58. VINUYA R, SIMON MZ, SCHWARTZ LB. Elevated serum tryptase levels in a patient with protracted anaphylaxis. *Ann Allergy* 1994; 73: 232-234.
59. WONG S, YARNOLD PR, YANGO C, PATTERSON R, HARRIS KE. Outcome of prophylactic therapy for idiopathic anaphylaxis. *Arch Intern Med* 1991; 114: 133-136.
60. DITTO A, HARRIS K, KRASNICK J. Idiopathic anaphylaxis: a series of 335 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 285-291.
61. PEREZ C, TEJDOR M, DE LA HOZ B. Anaphylaxis: a descriptive study of 182 patients (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 368.
62. WADE JP, LIANG MH, SHEFFER AL. Exercise-induced anaphylaxis: epidemiological observations. *Prog Clin Biol Res* 1989; 297: 175.
63. WIGGINS CA. Characteristics and etiology of 30 patients with anaphylaxis. *Immun Allergy Prac* 1991; 13: 313-316.
64. CRIEP LH, WOEHLER TR. The heart in human anaphylaxis. *Ann Allergy* 1971; 29: 399-409.
65. SULLIVAN TJ. Cardiac disorders in penicillin-induced anaphylaxis: association with intravenous epinephrine therapy. *JAMA* 1982; 248: 2161-2162.
66. BRASHER GW, SANCHEZ SA. Reversible electrocardiographic changes associated with wasp sting anaphylaxis. *JAMA* 1974; 229: 1210-1211.
67. JACOBSEN J, SECHER NH. Slowing of the heart during anaphylactic shock: a report of five cases. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 401-403.
68. SIMON MR. Anaphylaxis associated with relative bradycardia. *Ann Allergy* 1989; 62: 495-497.
69. BOOTH BH, PATTERSON R. Electrocardiographic changes during human anaphylaxis. *JAMA* 1970; 211: 627-631.
70. ANTONELLI D, KOLTUN B, BARZILAY J. Transient ST segment elevation during anaphylactic shock. *Am Heart J* 1984; 108: 1052-1054.
71. VAN DER LINDEN PWG, STRUYEVENBERG A, KRAAIJENHAGEN RJ. Anaphylactic shock after insect-sting challenge in 138 persons with a previous insect-sting reaction. *Ann Intern Med* 1993; 118: 161-168.
72. TANNENBAUM H, RUDDY S, SCHUR PH. Acute anaphylaxis associated with serum complement depletion. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 226-234.
73. RAPER RF, FISHER MM. Profound reversible myocardial depression after anaphylaxis. *Lancet* 1988; 1: 386-388.
74. AUSTIN SM, BAROOAH B, KIM CS. Reversible acute cardiac injury during cefoxitin-induced anaphylaxis in a patient with normal coronary arteries. *Am J Med* 1984; 77: 729-732.
75. CISTERO A, URIAS S, GUINDO J. Coronary artery spasm and acute myocardial infarction in naproxen-associated anaphylactic reaction. *Allergy* 1992; 47: 576-578.
76. ALDRICH LB, MOATTARI R, VINIK AL. Distinguishing features of idiopathic flushing and carcinoid syndrome. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2614-2618.
77. HUGHES JM, MERSON MH. Fish and shellfish poisoning. *N Engl J Med* 1976; 295: 1117-1120.
78. SETTIPANE GA. The restaurant syndromes. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2129-2130.
79. KOIKE TK, TATEWAKI W, AOKI A. Brief report: severe symptoms of hyperhistaminemia after the treatment of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans-retinoic acid). *N Engl J Med* 1992; 327: 385-387.
80. ALATER JE, RAPHAEL G, CUTLER BG. Recurrent anaphylaxis in menstruating women: treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist-preliminary report. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 542-546.
81. MEGGS WJ, PESCOVITZ OR, Metcalfe D. Progesterone sensitivity as a cause of recurrent anaphylaxis. *N Engl J Med* 1984; 311: 1236-1238.
82. BURSTEIN M, RUBINOW A, SHALIT M. Cyclic anaphylaxis associated with menstruation. *Ann Allergy* 1991; 66: 36-38.
83. COGEN F, GREIPP P. Capillary leak syndrome presenting as idiopathic anaphylaxis (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 367.
84. NICKLAS RA, BERNSTEIN IL, LI JT. The diagnosis and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S467-S470.



