

Reacciones adversas a medicamentos: reacciones alérgicas perianestésicas en Pediatría

Antonio V. Michavila Gómez⁽¹⁾, M.ª Teresa Bellver González⁽²⁾, Nuria Cortés Álvarez⁽³⁾

⁽¹⁾Pediatra y Pediatra Alergólogo Europeo. Unidad de Alergología y Neumología Pediátrica. Hospital General de Castellón. Castellón de la Plana

⁽²⁾Alergóloga. Servicio de Alergia. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid

⁽³⁾Pediatra. Unidad de Alergia Pediátrica. Hospital Mutua Tarrasa. Barcelona

Michavila Gómez AV, Bellver González MT, Cortés Álvarez N. Reacciones adversas a medicamentos: reacciones alérgicas perianestésicas en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019;2:315-27.



RESUMEN

Las reacciones anafilácticas perianestésicas/perioperatorias son reacciones de hipersensibilidad inmediata, potencialmente amenazantes para la vida, consecuencia de la liberación brusca de mediadores por mastocitos y basófilos, debido a mecanismos inmunes (mediados o no por IgE) o no inmunes. Las causas más frecuentes son los agentes bloqueantes neuromusculares (ABNM), los antibióticos y el látex, siendo este último la primera causa en pacientes pediátricos. Los signos precoces de una reacción anafiláctica pueden pasar desapercibidos o ser interpretados erróneamente y la anafilaxia no grave puede no ser detectada, con riesgo de reacciones futuras más graves. Revisar los datos registrados en la hoja de anestesia es esencial para establecer una relación cronológica entre los medicamentos o sustancias administrados y las reacciones observadas. Niveles elevados de triptasa confirman la reacción anafiláctica, pero esta no suele aumentar cuando no hay compromiso circulatorio. El estudio alergológico debe realizarse preferiblemente de 4 a 6 semanas después de la reacción, combinando test cutáneos, IgE sérica específica, y pruebas de provocación (si están indicadas). La sensibilidad de los test es buena para ABNM, látex, antibióticos, clorhexidina, gelatina y povidona yodada, y baja para barbitúricos, opiáceos (estos pueden dar falsos positivos por ser liberadores inespecíficos de histamina) y benzodiacepinas. Deben tomarse medidas preventivas, sobre todo con el látex. Se propone un algoritmo para el estudio alergológico de estas reacciones y se dan recomendaciones para la remisión por parte de pediatras o anestelistas.

Palabras clave: perianestésicas; alergia; anafilaxia; infancia; látex; antibióticos; bloqueantes neuromusculares; triptasa; prevención.

Adverse drug reactions: perianesthetic allergic reactions in Pediatrics

ABSTRACT

Perianesthetic/perioperative anaphylactic reactions are immediate, hypersensitivity reactions that are potentially life-threatening resulting from a sudden release of mediators from mast cells and basophiles, due to either immune (IgE or non-IgE mediated) or non-immune mechanisms. The most frequent causing agents are neuromuscular blocking agents (NMBAs), latex and antibiotics, with latex being the first cause in pediatrics. With regard to perioperative anaphylactic reactions, the usual early signs and symptoms of an anaphylactic reaction could be overlooked or erroneously interpreted and non-severe anaphylaxis could go undetected, with a risk of more severe reactions in the future. Using the data registered on the anaesthesia sheet, it is essential to establish a chronological relationship between drugs and/or substances administered and the reaction observed. An elevated level of tryptase confirms an anaphylactic reaction, but this does not usually increase in the absence of compromised circulation. An allergy study should be carried out preferably between 4 and 6 weeks after the reaction, using a combination of specific IgE, skin and controlled exposure tests (if indicated). Test sensitivity is good for NMBAs, latex, antibiotics, chlorhexidine, gelatine and povidone, and poor for barbiturates, opiates (these can give false positives since they are histamine releasers) and benzodiazepines. Special preventive measures should be taken, especially in the case of latex. An algorithm for the allergological study of these reactions is proposed and recommendations are given for referral by paediatricians and/or anaesthetists.

Key words: perianesthetic; allergy; anaphylaxis; infancy; childhood; latex; antibiotics; neuromuscular blockers; tryptase; prevention.

1. REACCIONES ADVERSAS PERIOPERATORIAS/PERIANESTÉSICAS

Podemos dividir las reacciones adversas perioperatorias/perianestésicas en dos grupos: relacionadas con las propiedades farmacológicas de los fármacos o sustancias empleadas (usualmente dosis dependientes), y no relacionadas con los mismos (menos dosis dependientes), que pueden ser por intolerancia, reacciones idiosincrásicas, o anafilácticas (inmunes o no inmunes). Las reacciones alérgicas/anafilácticas perianestésicas (RAP) son reacciones de hipersensibilidad inmediata potencialmente peligrosas para la vida. La Academia Europea

de Alergia e Inmunología y la Organización Mundial de la Salud (OMS) las clasifican en anafilaxias alérgicas (inmunes) y anafilaxias no alérgicas (hasta ahora llamadas anafilactoides o pseudoanafilácticas)¹. Los mecanismos serán, por lo tanto, **inmunológico** (alérgico), casi en el 70% de los casos será IgE mediado y no IgE mediado (por IgG, IgM, o por complejos Ag/ac) en el resto de los casos; **no inmunológico** (anafilactoide o pseudoanafilaxia), por liberación directa de histamina y otros mediadores; o **mixto**, en el que varios agentes como los bloqueantes neuromusculares pueden dar lugar a la reacción por más de un mecanismo. Independientemente del mecanismo causal

las RAP resultan de la liberación de mediadores preformados y de nueva síntesis desde los mastocitos y basófilos. En las reacciones inmunes se precisa una primera exposición al fármaco o sustancia similar para que se produzca la sensibilización que dará lugar a que en sucesivas exposiciones se desencadene la reacción clínica.

La incidencia de estas reacciones oscila de 1/1700 a 1/20 000 intervenciones². En España se ha estimado en 1/10 263³. Más del 60% de las reacciones son de origen inmune. La mortalidad ocurre entre el 3 y el 9% de los casos.

Aunque hay un gran número de posibles agentes causales, en un significativo porcentaje de casos la causa puede no ser identificada. Los mejores datos sobre anafilaxia perioperatoria se derivan de las series del estudio multicéntrico francés (iniciado a mediados de los noventa, y que actualmente continúa)^{2,4}. Destacan los **relajantes musculares** (50-70%), seguido del **látex** (12-16,7%) y de los **antibióticos** (15%).

1.1. Relajantes musculares

Entre el 20 y el 50% de las reacciones son de naturaleza no inmune, que son generalmente menos graves que las IgE mediadas, y ocurren sobre todo con **tubocurarina**, **atracurium** y **mivacurio (las benzilisoquinolinas)**⁵. Entre un 15 y un 50% de los casos, la anafilaxia IgE mediada puede incluso ocurrir en un primer contacto, posiblemente por sensibilización previa por sustancias con homología en la estructura química en los iones amonio terciarios o cuaternarios, tales como la **folcodina**, o presentes en cosméticos, desinfectantes, materiales industriales o en alimentos². Por orden de frecuencia, el **suxametonio** (succinil colina, bloqueante despolarizante) es el más implicado en reac-

ciones anafilácticas, seguido del **atracurium**, **rocuronio** y **vecuronio**⁶. La reactividad cruzada ocurre entre el 60 y 70% de los casos, y es más frecuente entre los del mismo grupo, especialmente entre los **aminoesteroides (pancuronio, vecuronio y rocuronio)**^{2,9}.

1.2. Látex

Es la primera causa de anafilaxia en niños. Sucede especialmente en niños intervenidos en muchas ocasiones y en particular por espina bífida⁸. Se ha visto que hasta en el 30% de los casos ocurridos existían síntomas o datos sugestivos en la historia clínica que podían haberlos evitado⁹. Gracias a las medidas preventivas y a un mejor diagnóstico se ha reducido mucho su incidencia.

1.3. Antibióticos

Los **betalactámicos** ocupan el primer lugar, con un 70% de los casos⁹. Las reacciones a **vancomicina** son raramente IgE mediadas, siendo más común el síndrome del hombre rojo (por liberación de mediadores)¹⁰. Las **quinolonas** son la tercera causa (no en Pediatría)¹¹ y otros también implicados son los antibióticos irrigados en las heridas, como la **rifampicina** o la **bacitracina**.²

1.4. Analgésicos

Las reacciones pueden ser por intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), o por hipersensibilidad IgE mediada (selectiva). En España aparecen en alguna serie entre un 14 y 26% de las reacciones perioperatorias (incluyendo el periodo fuera del acto quirúrgico), sobre todo por **metamizol** (la pirazolona más sensibilizante)³.

1.5. Hipnóticos

Comprenden el 2-3% de las RAP⁴. Entre los **barbitúricos** el **thiopental** es causa de menos del 1% de las RAP IgE mediadas, ocurriendo en 1/30 000 intervenciones⁴. Los **no barbitúricos (benzodiazepinas, etomidato, propofol, ketamina y anestésicos inhalados)** causan raramente reacciones y generalmente son no IgE mediadas. El **propofol** es entre ellos el más frecuente, en menos del 2% de las RPA y no se han reportado casos por anestésicos volátiles⁹.

1.6. Opiáceos

Incluyen la **morfina, codeína, meperidina y fentanilo** principalmente. El mecanismo principal con estos agentes es no IgE mediado, por la unión a receptores opioides presentes en los mastocitos con liberación subsecuente de mediadores^{9,12}. Se han descrito casos aislados de reacciones IgE por **morfina** y **fentanilo**¹³.

1.7. Anestésicos locales

Causan menos del 0,6% de las RAP⁹ y en menos del 1% de los casos el mecanismo es alérgico¹⁴. La causa más común es la inyección intravascular inadvertida, o la absorción sistémica de la **epinefrina** acompañante. El **grupo paraamino** causa más reacciones que el **grupo amida**. Las reacciones también pueden deberse a conservantes tales como el **parabeno, metabisulfito, metilparabeno**, etc.⁹.

1.8. Coloides¹⁵

Son responsables del 4% de las RAP, aunque su incidencia va disminuyendo por el uso cada vez más extendido de las soluciones de **hidroxietil almidón (Voluven)**, menos alérgicas. Son

causadas especialmente por **gelatinas y dextrans**, sobre todo por las **gelatinas** (95% de los casos) presentes en expansores plasmáticos (**Haemacel, gelatina ligada a la urea**), o **gelofusine, gelatina ligada a succinato** (menos alérgica). Están implicados mecanismos tanto IgE como no IgE mediados.

1.9. Colorantes

Son una causa rara. De los casos observados casi todos son por colorante azul (**isosulfán azul**), probablemente debido a la sensibilización previa por productos cotidianos que contienen este colorante.¹⁶ Son raras por **azul de metileno**¹⁷.

1.10. Otros agentes

Explican menos del 5% de las RAP¹⁸: **clorhexidina** (en catéteres centrales, sondajes y aplicación tópica)¹⁹, **povidona**⁹, **protamina**²⁰, medios de contraste, transfusiones en déficit de IgA, **metabisulfitos y sulfitos** en medicaciones, óxido de etileno como esterilizante, **estreptoquinasa, uroquinasa, quimiopapaína, insulina, heparina, hialuronidasa y neostigmina**¹⁸.

2. MANIFESTACIONES Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de las RAP difieren algo de otras anafilaxias debido a varias razones: los síntomas tempranos están ausentes en el paciente anestesiado; los signos cutáneos pueden no verse en el paciente tapado, y signos clínicos tales como hipotensión, taquicardia y aumento de la resistencia de la vía aérea pueden ser inicialmente interpretados como resultado de la interacción clínica paciente/drogas, o por una anestesia excesivamente ligera². Por

estas razones sería posible que muchas reacciones anafilácticas grados I y II pudieran pasar desapercibidas²¹.

Las reacciones varían desde leves hasta un *shock* anafiláctico grave e incluso la muerte². Aunque las IgE mediadas suelen ser más graves⁹ pueden ser muy similares a las no IgE^{21,22}. Por otra parte, las reacciones a relajantes musculares suelen ser más graves que por el **látex**⁹. Generalmente la anafilaxia ocurre entre segundos tras el inicio de la anestesia y hasta 60 minutos después del mismo¹⁸. En el 90% de los casos aparece en la inducción de la anestesia en los minutos siguientes a la inyección intravenosa del agente ofensor, como en el caso de los **relajantes musculares, antibióticos o inductores**²². Los hallazgos clínicos habituales iniciales son: hipotensión, disminución de la presión del pulso, dificultad para ventilar bien los pulmones y eritema generalizado²³. Los síntomas cutáneos aparecen en el 66 a 70% de las reacciones IgE mediadas y en el 90% de las no IgE mediadas.⁹ El broncoespasmo y el colapso cardiovascular ocurren entre el 39 y 55% de las reacciones IgE mediadas y entre el 11 y el 19% de las no IgE mediadas⁹. La ausencia de síntomas cutáneos no excluye el diagnóstico, pudiendo ocurrir fallo cardiaco súbito o broncoespasmo, sin otros síntomas⁹. El broncoespasmo puede ser muy grave, sobre todo en asmáticos^{2,24}. Una reacción con un solo dato clínico (broncoespasmo, taquicardia con hipotensión) puede fácilmente ser pasada por alto, ya que muchas otras condiciones patológicas pueden tener idéntica presentación, y la ausencia de diagnóstico en estos casos puede dar lugar a una reexposición fatal². Para evaluar la gravedad de las reacciones inmediatas, puede utilizarse la clasificación recomendada por Mertes y Laxenaire^{8,22} (Tabla 1).

Tabla 1. Gravedad de la hipersensibilidad inmediata

Grado	Síntomas
I	Síntomas cutáneos: eritema generalizado, urticaria y angioedema
II	Signos mensurables no peligrosos para la vida: síntomas cutáneos, hipotensión, taquicardia, y desórdenes respiratorios: tos,
III	Síntomas serios con peligro para la vida: colapso, taquicardia o bradicardia, arritmias, broncoespasmo
IV	Fallo cardiaco o respiratorio

En el estudio multicéntrico francés⁴ se describen las características observadas en el grupo en edad pediátrica: de 266 menores de 18 años con RAP, 122 fueron diagnosticados de alergia IgE mediada. La alergia al **látex** se observó en el 41,8% de los casos, siendo diagnosticada a partir de los 2 años y, en segundo lugar, con el 31,97%, los **relajantes musculares** (en adolescentes). Se observó una mayor proporción de reacciones IgE mediadas en atópicos sensibilizados al **látex** y en historia de alergia alimentaria que en los adultos. Las manifestaciones clínicas fueron más graves en las IgE mediadas (anafilaxia grado III) que en las no IgE mediadas (grado I). Los síntomas cardiovasculares y el broncoespasmo fueron más frecuentes en las reacciones IgE mediadas y solo apareció un caso de *shock* anafiláctico.

El estudio alergológico de las RAP tendrá como objetivos determinar el mecanismo de la reacción, identificar el agente o droga responsable, así como posibles reacciones cruzadas con otras moléculas especialmente en **relajantes musculares** y dar las recomendaciones adecuadas para prevenir futuras reacciones².

El estudio de las RAP se basa en la historia clínica, en la determinación de la triptasa sérica

durante la reacción, y posteriormente, pero no de forma inmediata, en el estudio alergológico específico con IgE específica, test cutáneo y otros (test de liberación de histamina o de activación de basófilos)².

Aspectos claves en la historia clínica son: el asma, que favorece el broncoespasmo, con o sin anafilaxia⁵; la alergia conocida a una de las drogas o sustancias que probablemente sean administradas; signos clínicos sugestivos en anestésicos previas; reacciones alérgicas al **látex**; y niños con factores de riesgo de presentar alergia al mismo: múltiples operaciones (especialmente si son de espina bífida) o alergia al kiwi, aguacate, plátano, castaña o alforfón, por la alta frecuencia de reacción cruzada en estos casos².

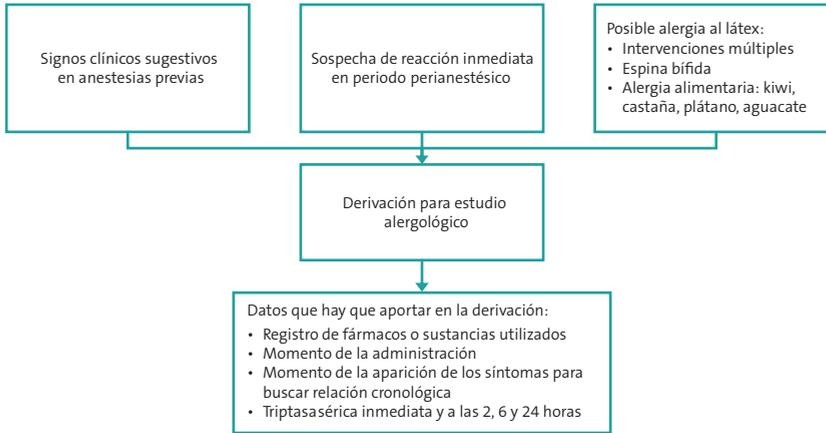
Es fundamental tener el registro de los fármacos o sustancias utilizadas, el momento de su administración, y el de la aparición de los eventos o reacciones adversas para poder establecer la relación cronológica adecuada en-

tre ellos⁵ (**Tabla 2**). Por ejemplo, en **fármacos de uso intravenoso** la reacción ocurre en minutos tras el bolo; en la alergia al **látex** el intervalo dependerá de la superficie expuesta, ocurriendo al cabo de 30 minutos si es en la piel, o en mucho menos tiempo en el caso de la vagina o el peritoneo; con la **gelatina** suele verse a los 15 a 20 minutos del inicio de la infusión, o en el caso de la **clorhexidina**, de forma inmediata si es en un catéter central, a los 10 minutos si es un catéter vesical, o con más latencia si es en aplicación cutánea⁵. En el momento de la reacción es importante extraer muestras para triptasa sérica ya que se eleva por activación, tanto IgE como no IgE mediada, de los mastocitos^{2,5}. El pico ocurre a los 30 minutos y puede permanecer elevada durante 6 o más horas. Se debe obtener una muestra inmediata, a las 2, a las 6 y a las 24 horas, esta última para comprobar el valor basal y descartar mastocitosis (>20 µg/l).⁵ Se considera 13,5 µg/l como punto de corte para activación mastocitaria, y >25 sugiere claramente anafilaxia, sobre todo IgE mediada²⁵. Si no hay hipotensión o *shock* no

Tabla 2. Inicio de los eventos adversos en relación con el agente causal

Minutos siguientes a la inducción	Intraoperatoria	Hacia el final de la cirugía o durante la recuperación
Relajantes musculares	AINE/paracetamol intravenosos	Opiáceos intravenosos
Anestesia intravenosa	Opiáceos intravenosos	Coloides
Opiáceos intravenosos	Antibióticos intravenosos	Agentes para revertir anestesia
Antibióticos	Anestésicos locales	Alergia al látex
Problema técnico con la anestesia	Coloides (>15 min después del inicio de la infusión)	
	Alergia al látex	
	Colorantes/medios de contraste	
	Clorhexidina	
	Povidona yodada	
	Problema quirúrgico	

Figura 1. Consideraciones para derivación (pediatra/anestesta) para estudio alergológico ante sospecha de reacción alérgica perianestésica



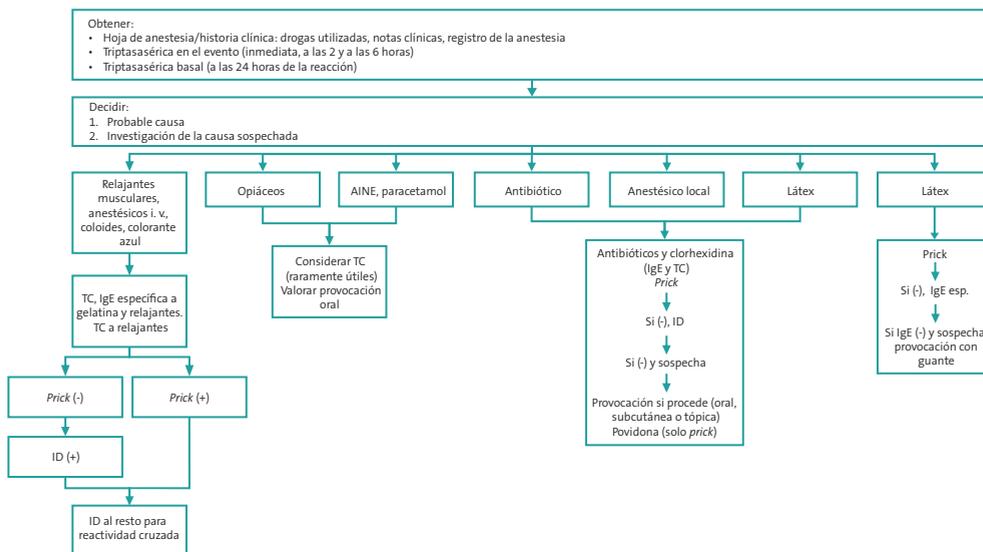
suele estar elevada²⁶. Su rentabilidad diagnóstica tiene un VPP de 92,6% y un VPN de 54,3%⁹.

La IgE específica se puede solicitar en la reacción o inmediatamente después, pero es preferible pasadas 4-6 semanas para evitar posibles falsos negativos (por la depleción transitoria que ocurre tras la reacción). Se puede hacer la determinación para el **suxametonio, thiopental, gelatina bovina, antibióticos, látex, clorhexidina, quimiopapaína, protamina, óxido de etileno, morfina** y también es posible al **rocuronio**^{2,27}. La IgE específica a **morfina** es un marcador para detectar anticuerpos contra el **suxametonio** y otros relajantes musculares, debido a que la estructura de la morfina es similar al amonio cuaternario encontrado en estos agentes y se considera una herramienta adecuada en conjunción con los test cutáneos para el estudio de la sensibilización a **relajantes musculares**²⁸. La sensibilidad de la IgE específica en el diagnóstico de las RAP es muy variable: **látex** un 92%², **antibióticos** entre 0 y 75%²⁹ y **suxametonio** entre 30 y 60%⁶. El ra-

dioinmunoensayo con **morfina** para detectar IgE específica a **relajantes musculares** tiene una gran sensibilidad (85%) y una alta especificidad (98%)²⁸, y el inmunocap al **rocuronio** tiene una sensibilidad de más del 85% y una especificidad casi del 100%²⁷.

Los test cutáneos (TC) ofrecen en general una mayor sensibilidad que las técnicas *in vitro*⁶. Por las mismas razones que para la IgE específica, es mejor realizarlos a partir de 4-6 semanas después de la reacción³⁰. Tienen el inconveniente de no estar completamente validados por el conflicto ético de realizar provocaciones en caso de anafilaxia previa⁵. Se debe tener en cuenta la potencial actividad liberadora directa de histamina que puede ocurrir con los **opiáceos**, el **atracurium** o el **mivacurium**⁵. La permanencia de la positividad de los TC es de años en el caso de los **relajantes musculares**, declinando con el tiempo en el caso de los **antibióticos**². Para realizar los TC se preparan las diluciones a partir de la presentación comercial^{2,5}. Se utilizan controles, negativo (solución salina) y po-

Figura 2. Algoritmo de actuación para el estudio de las reacciones alérgicas perioperatorias/perianestésicas⁴⁴



sitivo (histamina)². Se considera positivo para el *prick test* un aumento de 3 mm respecto al control negativo, y para la intradermorreacción (ID) un aumento de 3 mm y eritema sobre la pápula inicial (estudio francés)², o un aumento de ≥ 2 veces sobre la pápula inicial (en el Reino Unido)⁵.

La sensibilidad de los TC es buena para los **relajantes musculares** (94 a 97%)³¹, **betalactámicos**, **clorhexidina**, **gelatinas sintéticas**, **látex** y **povidona**; y es pobre en el caso de los **barbitúricos**, **opiáceos** y **benzodiazepinas**³².

La sensibilización al **látex** se investiga por *prick test*, que tiene una gran sensibilidad y especificidad³³. En los **colorantes azules** se han propuesto tanto el *prick test* como la intradermorreacción, recomendándose estos últimos en dilución hasta 1/100.¹⁷ Con la **gelatina de los coloides** se han visto resultados positivos en las

pruebas intradérmicas y negativos en el *prick test*⁵. Para la **clorhexidina** también pueden ser útiles tanto el *prick test* como la intradermorreacción³⁴. Para la **povidona** el *prick test* es muy sensible^{35,36}.

En el caso de los **relajantes musculares**, debido a la reactividad cruzada frecuente entre ellos, se testan todos y solo se usarán en el futuro los negativos (valor predictivo negativo alto, pero no del 100%). El *prick test* se considera más útil para identificar al agente causal y la intradermorreacción para estudiar la reactividad cruzada³⁷.

Los test de liberación de mediadores (test de liberación de histamina, de sulfidoleucotrienos, o la citometría de flujo) no tienen buena sensibilidad, son complejos y no están bien validados para el estudio de las RAP, motivos por los que no se consideran de momento útiles en

la práctica. En determinados casos, sin embargo, como en alérgicos a **relajantes musculares** identificados por triptasa elevada e IgE a morfina, pero con test cutáneos negativos, los test de activación de basófilos podrían ser la única manera de confirmar el diagnóstico e identificar una alternativa segura³⁸.

El test de provocación (exposición controlada) tiene una indicación limitada cuando esté indicada para los **betalactámicos, anestésicos locales, AINE** y **látex**².

3. MEDIDAS PREVENTIVAS

Las posibles medidas preventivas para las RAP incluyen: la prevención de la sensibilización al látex, evitándolo en niños con multioperaciones o de espina bífida³⁹ y utilizando en general guantes con bajo contenido en **látex**²; la evitación del agente causal, utilizando en intervenciones de urgencia en que se desconoce la historia previa anestesia regional⁴⁰ o con agentes inhalados^{2,6}, si se puede quirófano libre de **látex**, o en los alérgicos ya conocidos al mismo aplicando las medidas apropiadas^{2,40}, ante la sospecha de alergia a **relajantes musculares** evitar otros del mismo grupo; en alérgicos a **gelatinas de vacunas** evitar las soluciones que la contengan. En alérgicos al huevo se puede utilizar el **propofol**, ya que se ha comprobado que, a pesar de la presencia de lecitina de huevo, al no estar presentes las proteínas de este, no se incrementa el riesgo de alergia a este fármaco⁴¹.

La premedicación con antihistamínicos y corticoides es eficaz en general para prevenir la liberación no inmune de histamina por **relajantes musculares, vancomicina, gelatina** y **medios de contraste**^{2,10}, por el contrario, en las reacciones

de tipo inmune se considera generalmente ineficaz⁴². En el caso de los **colorantes** se reduce la gravedad, pero no su incidencia.

El paciente debe estar debidamente monitorizado y con acceso intravenoso asegurado durante toda la anestesia, y ante una reacción anafiláctica se deberá interrumpir el contacto con el antígeno/medicación responsable, se mantendrá la vía aérea patente con oxígeno al 100% si precisa, y se administrará el tratamiento farmacológico de la anafilaxia (adrenalina, corticoides, expansores de volumen, antihistamínicos, drogas vasoactivas, etc.).

4. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

4.1. Antes de la intervención

Los niños en riesgo deberán ser detectados por su pediatra o anestesista previamente al acto quirúrgico para prevenir posibles reacciones:

- En intervenciones de espina bífida o intervenciones múltiples debería evitarse el **látex** para prevenir la sensibilización a este.
- En alérgicos a kiwi, castaña, plátano, aguacate y alforfón, descartar alergia al **látex**.
- En alérgicos conocidos al **látex**: ambiente totalmente libre de **látex**.
- Si reacciones previas perioperatorias/perianestésicas:
 - Sospecha de alergia a **relajantes musculares**: evitar los del mismo grupo y, si hay estudio previo, utilizar solamente los de resultado negativo en las pruebas realizadas.

- Evitar soluciones con **gelatina** en alérgicos a **gelatinas de vacunas**. Utilizar soluciones de hidroxietil almidón (**voluven**).
- Evitar cualquier otro fármaco o sustancia causante o claramente sospechosa de reacciones previas, así como otros con posible reacción cruzada.
- En intervenciones de urgencia sin conocer los factores de riesgo ni la historia previa es aconsejable si es posible la anestesia regional, quirófano libre de **látex** y el uso de **anestésicos volátiles**.

– En pacientes con presentaciones graves o atípicas en anteriores intervenciones y estudio alergológico negativo se debe descartar mastocitosis sistémica. Se debe recomendar en los casos ya conocidos de esta enfermedad evitar el uso de torniquetes (por la liberación de mediadores por los mastocitos expuestos a isquemia)⁴³.

- En el niño con asma se tendrá especial vigilancia por su mayor riesgo de broncoespasmo durante la anestesia, y de ser especialmente grave en caso de anafilaxia. Es aconsejable evitar el salbutamol al menos 6 horas antes de la anestesia si se van a utilizar anestésicos halogenados, por el riesgo potencial de arritmias o hipotensión (recomendación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

4.2. Periodo perioperatorio (intervención)

- **Hoja de anestesia:** detallar la medicación y todas las sustancias administradas, dosis, momento de su administración, descripción y cronología (inicio y duración) de las

manifestaciones clínicas sospechosas y los tratamientos realizados.

- **Ante la sospecha de reacción anafiláctica:** se administrará ventilación y oxigenación adecuadas, se interrumpirá la administración del fármaco, solución, etc., sospechoso, se realizará el tratamiento adecuado de la anafilaxia y se extraerán muestras para triptasa sérica: inmediata, a las 2, a las 6 y a las 24 horas (en tubo vacío o con coagulante, indicado para la obtención de suero). Se puede solicitar IgE específica (aunque puede dar un falso negativo).

4.3. Estudio diagnóstico alergológico

- **Historia clínica:** factores de riesgo, antecedentes y hoja de anestesia para orientar hacia el probable agente causal. Se tendrá en cuenta que la mayor parte de las RAP en la edad pediátrica están causadas en primer lugar por el **látex**, seguido de los **relajantes musculares** y los **antibióticos**.
- **IgE específica:** según sospecha se realizará a: **suxametonio, thiopental, gelatina bovina, antibióticos, látex, clorhexidina, quimiopapaina, protamina, óxido de etileno y morfina** (esta última se puede utilizar también para detectar sensibilización a relajantes musculares en general). Es posible solicitarla también al **rocuronio**. Se debe realizar preferentemente a partir de las 4 a 6 semanas del evento y mejor no más allá de 6 meses.
- **Test cutáneos:** solo se realiza el *prick test* para el **látex** y la **povidona**, y *prick test* e intradermoreacción para el resto de los fármacos. Es recomendable hacerlos pasadas varias semanas y no más allá de 6-12 meses,

aunque en el caso de los **relajantes musculares** pueden seguir positivos varios años. Buena sensibilidad para **relajantes musculares, gelatinas sintéticas, betalactámicos, clorhexidina, látex** y **povidona**, y pobre para **barbitúricos, opiáceos** (que pueden dar falsos positivos por ser liberadores de histamina) y **benzodiacepinas**. En **relajantes musculares**: Se testan todos por la alta reactividad cruzada y se usarán en el futuro los negativos. El *prick test* es más útil para identificar el responsable y la prueba intradérmica para evaluar reactividad cruzada.

- **Prueba de exposición controlada:** se realizará si está indicada en **betalactámicos, anestésicos locales, AINE, y látex**.

BIBLIOGRAFÍA

- Johanson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, *et al*. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. Review Committee of the World Allergy Organization. October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 May;113(5):832-6.
- Mertes PM, Lambert M, Gueant-Rodríguez RM, Aimone-Gastin I, Mouton-Faivre C, Moneret-Vautrin DA, *et al*. Perioperative anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29:429-51.
- Escolano F, Valero A, Huguet J, Baxarias P, de Molina M, Castro A, *et al*. Estudio epidemiológico prospectivo de las reacciones anafilactoides perioperatorias ocurridas en Cataluña (1996-97). *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2002;49(6):286-93.
- Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglé E; Groupe d'Études des Réactions Anaphylactoides. Perioperative anaphylaxis during anaesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):366-73.
- Ewan PW, Dugue P, Mirakian R, Dixon TA, Harper JN, Nasser SM. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:15-31.
- Nel L, Eren E. Perioperative anaphylaxis. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(5):647-58.
- Baldo BA, Fisher MM. Anaphylaxis to muscle relaxant drugs: cross reactivity and molecular basis of binding of IgE antibodies detected by radioimmuno assay. *Mol Immunol*. 1983;20:1393.
- Cremer R, Lorbacher M, Hering F, Engelskirchen R. Natural rubber latex sensitization and allergy in patients with spina bifida, urogenital disorders and oesophageal atresia compared with a normal paediatric population. *Eur J Pediatr Surg*. 2007;17:194-8.
- Mertes PM, Laxenaire MC. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France. Seventh epidemiologic survey (January 2001- December 2002). *Ann Fr Anesth Reanim*. 2004 Dec;23(12):1133-43.
- Renz CL, Thurn JD, Finn HA, Lynch JP, Moss J. Antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion. *Crit Care Med*. 1999;27(9):1732-7.
- Mertes PM, Tajima K, Regnier-Kimmoun MA, Lambert M, Iohom G, Guéant-Rodríguez RM, *et al*. Perioperative anaphylaxis. *Med Clin North Am*. 2010;94:761-89.
- Limsuwan T, Demoly P. Acute symptoms of Drug Hypersensitivity (Urticaria, Angioedema, Anaphylaxis, Anaphylactic Shock). *Med Clin N Am*. 2010;94:691-710.

13. Bennet MJ, Anderson LK, McMillan JC, Ebertz JM, Hanifin JM, Hirshman CA. Anaphylactic reaction during anaesthesia associated with positive intradermal skin with positive intradermal skin test to fentanyl. *Can Anaesth Soc J*. 1986 Jan;33(1):75-8.
14. Fisher MM, Bowey CJ. Alleged allergy to local anaesthetics. *Anaesth Intensive Care*. 1997 Dec;25(6):611-4.
15. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology*. 2003 Sep;99(3):536-45.
16. Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF, Pass HA, Moline S, De SK, *et al*. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy-a common event. *Surgery*. 2001;130(3):439-42.
17. Mertes PM, Malinovsky JM, Mouton-Faivre C, Bonnet-Boyer MC, Benhaijoub A, Lavaud F, *et al*. Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: reports of 14 clinical cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):348-52.
18. Ledford DK. Perioperative anaphylaxis: Clinical manifestations, etiology, and diagnosis. En: *UpToDate* [en línea] [consultado el 16/07/2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/perioperative-anaphylaxis-clinical-manifestations-etiology-and-management>
19. Garvey LH, Kroigaard M, Poulsen LK, Skov PS, Mosbech H, Venemalm L, *et al*. IgE-mediated allergy to chlorhexidine *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):409-15.
20. Nybo M, Madsen JS. Serious anaphylactic reactions due to protamine sulfate: a systematic literatura review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;103(2):192-6.
21. Harper NJN, Dixon T, Edgar DM, Fay A, Gooi HC, Herriot R, *et al*. Suspected Anaphylactic Reactions Associated with Anaesthesia. *Anaesthesia*. 2009;64:199-211.
22. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2002;19:240-62.
23. Fisher MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anaesthesia in Australia. *Ann FR Anesth Reanim*. 1993;12:97-104.
24. Harper NJ, Dixon T, Dugue P, Edgar DM, Fay A, Gooi HC, *et al*. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia* 2009;64:199-211.
25. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergy and anaphylaxis in anaesthesia. *Minerva Anesthesiol*. 2004;70(5):285-91.
26. Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ, Bochner BS, Golden DB, Finkelman FD, Leung DY, *et al*. Risk assesment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1 Suppl):S2-24.
27. Ebo DG, Venemalm L, Bridts CH, Degerbeck F, Hagberg H, De Clerck LS, Stevens WJ. Inmunoglobulin E antibodies to rocuronium. A new diagnostic tool. *Anesthesiology*. 2007;107:253-9.
28. Laroche D, Chollet-Martin S, Léturgie P, Malzac L, Vergnaud MC, Neukirch C, *et al*. Evaluation of a new routine diagnostic test for immunoglobulin E sensitization to neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology*. 2011 Jan;114(1):91-7.
29. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M, *et al*. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in

- the diagnosis of immediate betalactam allergy. *Allergy*. 2007;62:47-52.
30. Dewachter P, Mouton-Faivre C. What investigation after an anaphylactic reaction during anaesthesia? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21:363-8.
31. Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA. Allergy and anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 1992;5:436-41.
32. Fisher M, Baldo BA. Anaphylaxis during anaesthesia: current aspects of diagnosis and prevention. *Eur J Anaesthesiol*. 1994;11(4):263-84.
33. Suli C, Lorini M, Mistrello G, Tedeschi A. Diagnosis of latex hypersensitivity: comparison of different methods. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2006;38:24-30.
34. Aalto-Korte K, Makinen-Kiljunen S. Symptoms of immediate chlorhexidine hypersensitivity in patients with a positive prick test. *Contact Dermatitis*. 2006;55:173-7.
35. Caballero MR, Lukauska S, Dugué P. A hidden cause of perioperative anaphylaxis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2010;20(4):353-4.
36. Michavila Gómez A V, Moreno Palanques MA, Ferrer Vázquez M, Ferriols Leisart R, Bartolomé B. Anaphylactic reaction to povidone secondary to drug ingestion in a young child. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40(4):259-61.
37. Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC. Skin tests in diagnosis of allergy to muscle relaxants and other anaesthetic drugs. En: Assem ES (ed.). *Allergic reactions to anaesthetics: clinical and basic aspects*. Basel: Karger; 1992. Vol. 30, p. 145-55.
38. Kvedariene V, Kamey S, Ryckwaert Y, Rongier M, Bousquet J, Demoly P, Arnoux B. Diagnosis of neuromuscular blocking agent hypersensitivity reactions using cytofluorimetric analysis of basophils. *Allergy*. 2006;61:311-5.
39. Cremer R, Lorbacher M, Hering F, Engelskirchen R. Natural rubber latex sensitisation and allergy in patients with spina bífida, urogenital disorders and oesophageal atresia compared with a normal paediatric population. *Eur J Pediatr Surg*. 2007;17(3):194-8.
40. Task Force on Latex Sensitivity. *Natural rubber latex allergy: considerations for anesthesiologists*. Park Ridge (IL): American Society of Anesthesiologists; 1999.
41. Fernández PG, Mikhael M. Perioperative considerations for the food-allergic pediatric patient. *Paediatr Anaesth*. 2017 May;27(5):461-70.
42. McKinnon RP. Allergic reactions during anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 1996;9:267-70.
43. Bridgman DE, Clarke RC, Sadleir HM, Stedmon JJ, Platt PR. Systemic mastocytosis presenting as intraoperative anaphylaxis with atypical features: a report of two cases. *Anaesth Intensive Care*. 2013;41:116-21.
44. Michavila Gómez AV, Belver González MT, Cortés Álvarez N, Giner Muñoz MT, Hernando Sastre V, Porto Arceo JA. Drug Allergy Work Group of the Spanish Society of Paediatric Allergy, Immunology (SEICAP). Perioperative anaphylactic reactions: Review and procedure protocols in paediatrics. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(2):203-14.