



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



Agentes asociados a reacciones de
hipersensibilidad perioperatoria en
pacientes pediátricos de un centro
de tercer nivel de atención

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dra. María Guadalupe Díaz De la
Rosa



TUTORES:

Dr. Omar Josué Saucedo Ramírez
Dra. Elsy Maureen Navarrete Rodríguez



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

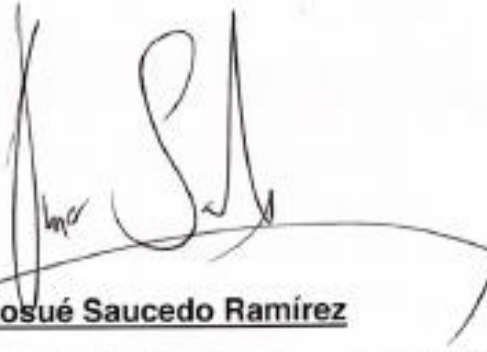
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa

Director de enseñanza y desarrollo académico, del Hospital Infantil de México Federico Gómez.



Dr. Omar Josué Saucedo Ramírez

Médico adscrito al departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, del Hospital Infantil de México Federico Gómez.



Dr. Víctor Fuentes García

Jefe del departamento de Anestesia y Algología, del Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. Elsy Maureen Navarrete Rodríguez

Médico adscrito al departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

INDICE

1. Antecedentes.....	3
2. Marco teórico.....	4
3. Planteamiento del problema.....	51
4. Pregunta de investigación.....	53
5. Justificación.....	53
6. Hipótesis.....	54
7. Objetivos	54
8. Métodos.....	55
9. Plan de análisis estadístico.....	57
10.Descripción de variables	57
11.Resultados del estudio	60
12.Discusión.....	64
13.Conclusión.....	66
14.Cronograma de actividades.....	67
15.Referencias bibliográficas.....	67
16.Limitación del estudio.....	74
17.Anexos	74

AGENTES ASOCIADOS A REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD PERIOPERATORIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

1. ANTECEDENTES

Las reacciones de hipersensibilidad perioperatorias constituyen un problema de salud en el mundo, su incidencia de 1:100,000 procedimientos y alta mortalidad de 0.1% a 9%, derivado de la incapacidad para prevenirlas, el riesgo de sensibilización por la administración necesaria de múltiples medicamentos incluso en una primera exposición, la alternancia en la presentación clínica, el difícil diagnóstico precoz, la dificultad para determinar el fármaco o agente desencadenante y la ausencia de consensos de diagnóstico y tratamiento. ¹

El entorno perioperatorio representa una situación farmacológica única, durante la cual los pacientes están expuestos a múltiples sustancias ajenas, incluidos anestésicos, analgésicos, antibióticos, antisépticos, productos sanguíneos, heparina, polipéptidos y expansores de volumen intravascular, que tienen el potencial de producir reacciones adversas. Como consecuencia, los anesthesiólogos, son más propensos que la mayoría de los otros médicos a presenciar e inducir reacciones de hipersensibilidad inmediata o anafilaxia. La anticipación efectiva, la prevención y el tratamiento de estas reacciones son fundamentales para reducir la mortalidad y la morbilidad relacionadas con la anestesia.²

Generalmente las reacciones de hipersensibilidad se clasifican como mediadas por IgE o no mediadas por IgE. Cuando no es posible demostrar la presencia de anticuerpos IgE, la reacción puede explicarse por una liberación inespecífica de histamina por la activación del complemento, ya sea a través de anticuerpos distintos de IgE o por otras causas, como el efecto mecánico de la intubación, las reacciones

vagales, los efectos farmacológicos, la hipertermia maligna o el retraso en la realización de los estudios de alergia.³

El anestesiólogo, entiende el contexto perioperatorio y los numerosos diagnósticos diferenciales; puede interpretar el cuadro y ayuda a identificar posibles desencadenantes, incluso no documentados. El alergólogo / inmunólogo tiene el conocimiento detallado de las pruebas y sus limitaciones. Como mínimo, los esfuerzos de colaboración deben configurarse como conferencias multidisciplinarias, junto con clínicas o discusiones caso por caso.⁴

2. MARCO TEÓRICO

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTO

Las reacciones adversas a fármacos se consideran respuestas nocivas e involuntarias a un medicamento que ocurre en forma normal con dosis utilizadas para profilaxis, diagnóstico y / o tratamiento. Pueden clasificarse como reacciones tipo A y tipo B.⁵

Las reacciones de tipo A son las más comunes (70 - 80%), y son consecuencia de la acción farmacológica del medicamento, que ocurre de manera normal en los pacientes. Son dependientes de la dosis y predecibles.⁶ Las reacciones de tipo B son menos comunes y son consideradas dosis-independientes, impredecibles y no están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento cuando se toma a una dosis habitual. Estas reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, generalmente afectan a sujetos con predisposición genética previa. Pueden ser mediados inmunológicamente, ya sea por anticuerpos específicos de medicamento o células T, o no mediado inmunológicamente. El término alergia solo debe usarse para describir reacciones para las cuales el mecanismo inmunológico ha sido demostrado.⁷

La clasificación de las reacciones adversas a medicamentos es difícil para muchos medicamentos y presentaciones clínicas, ya que los mecanismos subyacentes son mal

entendidos. Se pueden clasificar en base al retraso entre la última administración de medicamentos y el inicio de la reacción, como una reacción inmediata, que ocurre hasta una hora después de la administración del medicamento, y las reacciones no inmediatas, que ocurren después de más de una hora de la administración. Las reacciones inmediatas son principalmente inducidas por un mecanismo mediado por IgE y las reacciones no inmediatas a menudo están mediadas por células T específicas, aunque otros mecanismos pueden estar involucrados.⁷

Las reacciones adversas a medicamentos han sido reconocidas como una de las causas más comunes de morbilidad y muerte en la práctica de la anestesiología.⁸ Pueden dividirse en reacciones inmunológicas mediadas por inmunoglobulina E (IgE), reacciones inmunológicas no mediadas por IgE y mecanismos no inmunológicos. En las reacciones mediadas por IgE (reacciones inmediatas) existe sensibilización primaria al fármaco o a una sustancia de estructura molecular similar (reactividad cruzada), con la posterior formación de IgE específica del fármaco, liberada por células plasmáticas.¹

En una subsecuente exposición al fármaco se presenta la unión del alérgeno específico a los receptores de alta afinidad de IgE en la superficie de mastocitos, basófilos y eosinófilos, causando la degranulación de los mismos y la subsecuente liberación de mediadores preformados como histamina, triptasa, carboxipeptidasa, mediadores de membrana fosfolipídica como prostaglandinas, leucotrienos y liberación de citocinas de novo.¹

En las reacciones inmunológicas no mediadas por IgE, los mecanismos son regulados por la activación del complemento o por medio de la Inmunoglobulina G (IgG). La activación final del complemento se ha demostrado que posiblemente es mediada IgE o IgG y, por último, en ausencia de IgE o IgG los fármacos solubilizados y basados en excipientes lipídicos (Cremophor®, BASF, utilizado como diluyente en el propofol o paclitaxel), forman micelas con lípidos séricos y colesterol que estimulan de forma directa el complemento, causan la liberación de anafilatoxinas (C3a y C5a) y estimulan

la activación de mastocitos y basófilos, ocasionando su posterior degranulación y liberación de mediadores inflamatorios.¹

En las reacciones no inmunológicas se puede generar una reacción de hipersensibilidad mediante la inhibición en la síntesis de prostaglandinas y el aumento de síntesis de leucotrienos, como sucede con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) mediante la inhibición de la ciclooxigenasa. Otro mecanismo es la activación directa de células mastocitarias o basófilos, como se ha observado con la vancomicina, por medio de la activación de fosfolipasa C y fosfolipasa A2, por un mecanismo calcio dependiente.¹

De forma reciente se ha estudiado el mecanismo mediado por el receptor X2 acoplado a proteína G (MRGPRX2) en el caso de algunos fármacos específicos (opiáceos y quinolonas), que hidrolizan guanósín trifosfato (GTP), modulan de forma positiva los canales de calcio y causan degranulación mastocitaria y la consecuente liberación de TNF-A y prostaglandina D2, provocando una reacción anafiláctica no inmunológica.¹

Clasificación de reacciones adversas a medicamentos

Las reacciones adversas a medicamentos se clasifican en dos subtipos: reacciones tipo A, que son predecibles a partir del mecanismo de acción del fármaco y reacciones tipo B, que son impredecibles o síndromes inesperados restringidos a una subpoblación vulnerable con una susceptibilidad genética.⁹

Reacción tipo A	Reacción tipo B
<ul style="list-style-type: none"> - Efecto conocido del fármaco - Previsibles - 85-90 % del total de las reacciones adversas 	<ul style="list-style-type: none"> - Alérgica - No previsible - Respuesta anómala de una pequeña parte de la población. - Contacto previo continuo o intermitente - Mejora al retirar el fármaco - Reproducible con dosis mínimas.

Tabla 1. Clasificación de reacción adversa a medicamentos.⁹

Reacción adversa a medicamento, tipo A:

Son reacciones adversas que no involucran el sistema inmune, y por tanto son predecibles. Esto significa que el medicamento puede ser readministrado con una dosis o velocidad reducida sin volver a provocar la misma reacción adversa. Identificar reacciones adversas a medicamentos de tipo A es importante, ya que esto tendrá implicaciones para el manejo futuro del paciente, ya que un etiquetado incorrecto como "alérgico" puede dar lugar a la retención del tratamiento óptimo para una enfermedad posterior. La razón por la cual algunas personas sufren este tipo de reacciones se desconoce.¹⁰

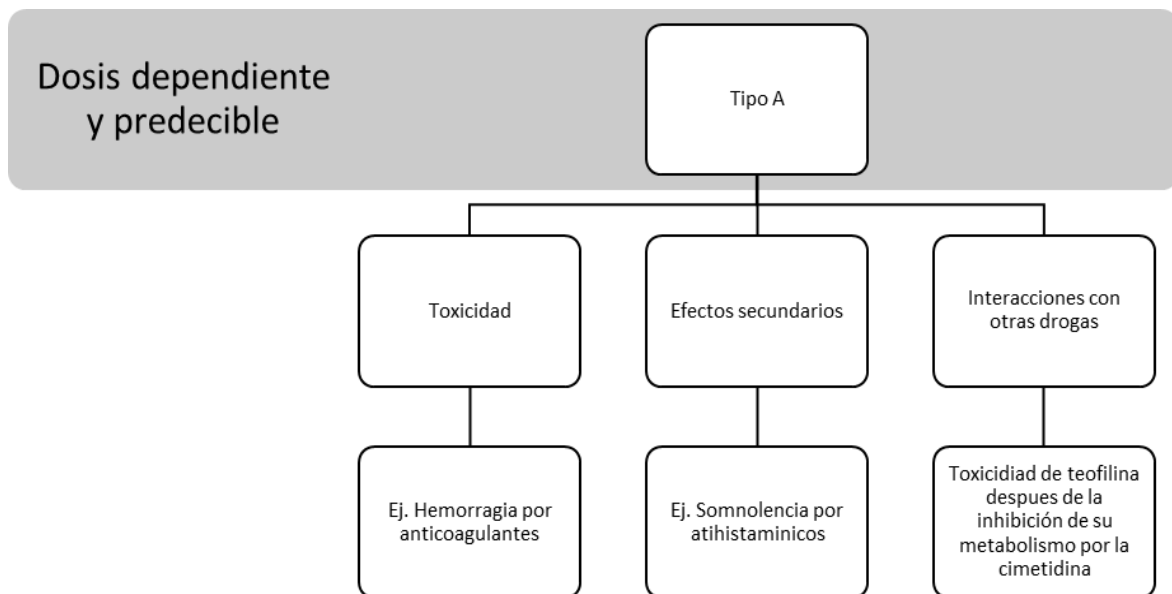


Fig. 1 Clasificación de reacción adversa a medicamentos, tipo A.⁵

Reacción adversa a medicamento, tipo B:

Son reacciones no predecibles y pueden ser dependientes de dosis. Incluyen reacciones de hipersensibilidad, que están mediadas por el sistema inmune y ocurren en un subgrupo susceptible de pacientes. Esta susceptibilidad es debida a factores ambientales, en particular a exposición anterior, durante la cual el sistema inmune adaptativo desarrolla hipersensibilidad.¹⁰

Debido a que algunas alergias a medicamentos están definidas por la presencia o no de antígenos leucocitarios (HLA), la imprevisibilidad previamente postulada de las reacciones de tipo B ya no se cumple. Las reacciones farmacológicas derivadas de las consecuencias de la respuesta inmune específica al fármaco, son conocidas como alergias a medicamentos.⁹

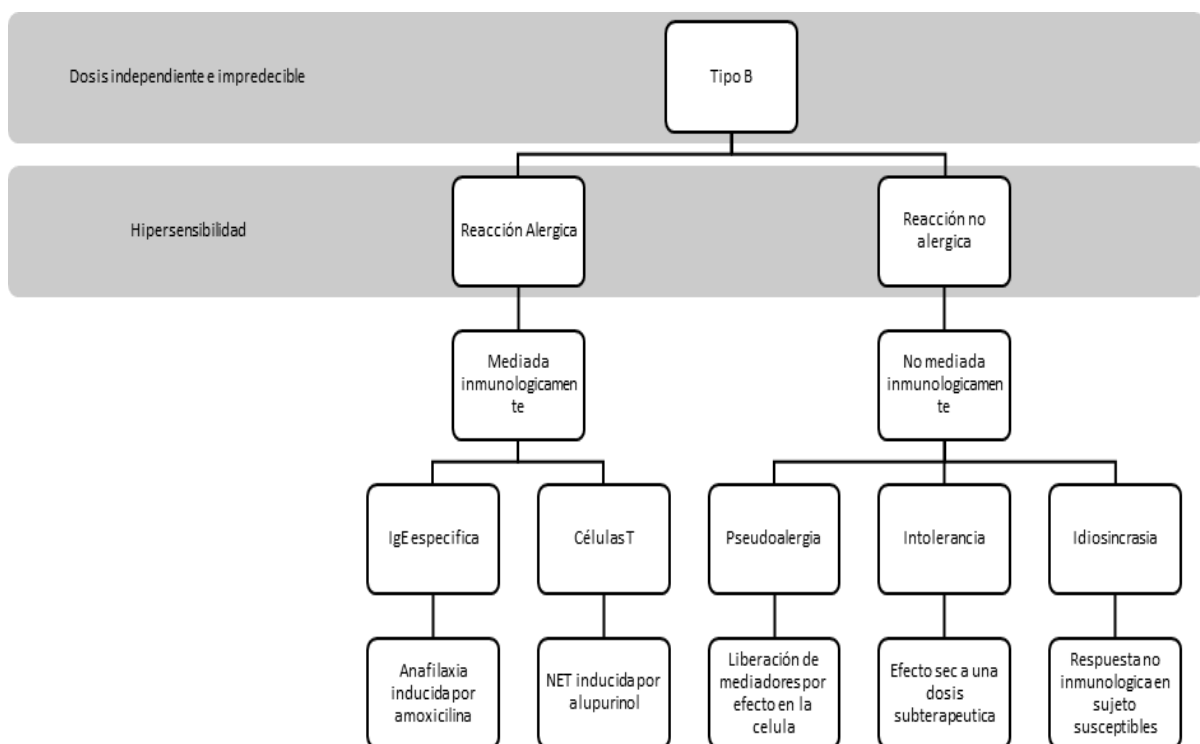


Fig. 2 Clasificación de reacción adversa a medicamentos, tipo B.⁵

La identificación reciente del receptor MRGPRX2 ha introducido el concepto de una predisposición genética, posiblemente innata, para desarrollar una reacción adversa a medicamento “pseudoalérgica” de tipo inmediato. Las variantes genéticas en el gen MRGPRX2 ya han sido reportadas. Este gen ha sufrido cambios recientes durante la evolución, y hasta ahora se han descrito once haplotipos.¹⁰

El 75% de las secuencias específicas humanas, están localizadas en el dominio extracelular del receptor. Dado que los dominios de los receptores extracelulares

generalmente están involucrados en el reconocimiento de ligandos, las tres sustituciones de aminoácidos específicas de humanos pueden marcadamente modificar la interacción entre este receptor y sus ligandos. Por lo tanto, es probable que, de manera similar a varios subtipos de HLA asociados con reacciones farmacológicas como el síndrome de eosinofilia, DRESS o síndrome de Lyell, las mutaciones en el gen MRGPRX2 puedan estar asociadas con un mayor riesgo de reacción adversa a medicamentos “pseudoalérgica”.¹⁰

RESPUESTA INMUNE

Las respuestas inmunes son por sí mismas capaces de causar daño tisular y enfermedad. Las reacciones inmunes patológicas o perjudiciales se llaman reacciones de hipersensibilidad. Una respuesta inmune a un antígeno puede provocar sensibilización al desafío con ese antígeno y, por lo tanto, hipersensibilidad, que es una respuesta de inmunidad excesiva. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, en dos situaciones, primero, respuestas a antígenos extraños (microbios y antígenos no infecciosos del medio ambiente) pueden causar daño tisular, especialmente si las reacciones son repetitivas o mal controladas. En segundo lugar, las respuestas inmunes pueden ser dirigidas contra antígenos propios (autólogos), como un resultado del fracaso de la auto-tolerancia. Las respuestas contra los antígenos propios se denominan autoinmunidad y trastornos causados por tales respuestas se denominan enfermedades autoinmunes.¹¹

Existen respuestas inmunes normales, tanto celulares como humorales, nos permiten el reconocimiento de lo propio y la eliminación de patógenos. Cuando estas respuestas son exageradas, o se producen frente a sustancias normalmente inocuas, producen enfermedades, y las denominamos mecanismos de daño o mecanismos de hipersensibilidad.¹²

En toda respuesta inmunológica, se requiere de una fase de sensibilización, que siempre es silente. Durante esta fase, las células presentadoras de antígenos procesan los antígenos propios o extraños y los presentan a los linfocitos T CD4. Estos

linfocitos serán los encargados de dirigir el tipo de respuesta inmune, ya sea de predominio celular o humoral contra este antígeno, hasta que, al sobrepasar un determinado umbral, se desencadena el daño inmunológico y la sintomatología clínica.¹²

La clasificación original de *Gell and Coombs* enumera cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad (inmunopatológica): I, inmediata (mediada por IgE); II, citotóxica (mediada por IgG e IgM); III, por complejos inmunes (mediado por complejo inmunitario, IgG e IgM); y IV, hipersensibilidad de tipo retardada (mediada por células T).⁹

Tipo de respuesta	TIPO I	TIPO II	TIPO III	TIPO IV			
				IVa	IVb	IVc	IVd
Antígeno	Solubles	Asociados a células o matriz extracelular	Solubles	Estimulación directa célula T ó antígeno presentado por célula presentadora de antígenos (CPA)	Estimulación directa célula T o antígeno presentado por CPA	Estimulación directa célula T o antígeno presentado por CPA	Estimulación directa célula T o antígeno presentado por CPA
Reactante inmune	IgE	IgG, IgM	IgG (complejos inmunes circulantes)	TH1, INF, TNF	TH2, IL4, IL5,IL13	Linfocitos citotóxicos, perforinas/granzimas	LT, CXCL8, GM-CSF
Efector	Activación mastocitos	Fagocitos	Células FcR+, complemento	Macrófago activado	Eosinófilos	Linfocitos T	Neutrófilos
Ejemplo	Asma, rinitis, anafilaxia	Citopenias	LES	Dermatitis de contacto, Artritis Reumatoidea	Asma	Exantemas bulosos	Enf. de Behçet, pustulosis exantemática

Tabla 1. Clasificación original de Gell and Coombs.¹²

Reacción de hipersensibilidad tipo I

La reacción tipo I o anafiláctica es el resultado de la unión antígeno anticuerpo que se fija a la superficie de los mastocitos o basófilos de los tejidos. El resultado es la

liberación de mediadores que tienen propiedades vasoactivas y de contracción del músculo liso o actividad quimiotáctica celular.^{8,13.}

Este tipo de hipersensibilidad se observa en las enfermedades alérgicas como rinitis o asma, donde los antígenos se denominan alérgenos: sustancias naturales, que ingresan al organismo por vías naturales y que son inocuas en una población normal. De acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs, esta respuesta corresponde a un mecanismo de daño mediado por linfocitos TH2 e inmunoglobulina E (IgE), también conocida como respuesta de hipersensibilidad inmediata.¹²

La reacción de hipersensibilidad tipo I, implica la liberación de mediadores de mastocitos o de basófilos tras la exposición a alérgenos. Las respuestas anafilácticas requieren anticuerpos IgE específicos para alérgenos, para unirse a receptores de IgE de alta afinidad en mastocitos o superficies de basófilos, proporcionando los medios para desencadenar la cascada de eventos celulares después del reconocimiento de estos alérgenos, como con la anafilaxia a penicilinas o con la rinitis alérgica al polen de ambrosía. Al menos cuatro tipos de células (es decir, mastocitos, basófilos, eosinófilos y neutrófilos) puede participar en la expresión completa de las reacciones tipo I o anafiláctica. Cada una de estas células está programada para secretar cantidades significativas de mediadores, como la histamina de basófilos y mastocitos, que contribuyen al estado general de inflamación.⁹

Durante la fase de sensibilización, se sintetiza IgE contra alérgenos, la cual se adosará a sus receptores en la superficie de mastocitos (fase silente). Cuando el nivel de IgE en los mastocitos alcance un nivel crítico, la siguiente exposición al alérgeno originará un entrecruzamiento de los receptores de IgE (FcεRI), que llevará a su degranulación; las sustancias liberadas durante este proceso, son las responsables de la clínica de las reacciones de hipersensibilidad.^{11,12.}

Anafilaxia

La anafilaxia perioperatoria, es una complicación grave, se informa en hasta 1 en 13,000 procedimientos anestésicos. Puede ser causada por bloqueadores

neuromusculares como atracurio, suxametonio, succinilcolina, rocuronio, o vecuronio; o por antibióticos y productos sanguíneos, medios de contraste, clorhexidina o látex de caucho natural. En un estudio prospectivo, 13 de 4595 (1 en 353) pacientes que tuvieron anestesia general, cumplieron con los criterios de referencia para la investigación de la anafilaxia perioperatoria, lo que sugiere que el problema está infradiagnosticado. De 2000 a 2011, se presentaron 2022 casos de anafilaxia por bloqueadores neuromusculares, 84 (4.1%) de las cuales fueron fatales, estos fueron reportados a la Red Nacional de Farmacovigilancia de Francia.¹⁴

Los factores de riesgo independientes asociados con la muerte fueron: género masculino, entorno de emergencia, antecedentes de hipertensión o antecedente cerebro vascular, tratamiento continuo con betabloqueantes y obesidad.¹⁴

La anafilaxia, es una reacción sistémica caracterizada por edema en muchos tejidos, incluyendo la laringe, acompañada de una caída en presión arterial y broncoconstricción. Algunos de los inductores más frecuentes de anafilaxia incluyen picaduras de abejas, penicilina inyectada o antibióticos y nueces o mariscos. La reacción es causada por degranulación de mastocitos generalizada en respuesta a la distribución sistémica del antígeno, y es mortal debido a la caída repentina de presión arterial y obstrucción de las vías respiratorias.¹¹

La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica define a la anafilaxia como una reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica grave, amenazante de la vida. La anafilaxia perioperatoria es una reacción sistémica que ocurre durante la anestesia, minutos después de la inducción intravenosa. Sin embargo, los agentes administrados por otras vías, tales como la clorhexidina, el látex o el azul de metileno, también pueden provocar la reacción después de 15 minutos, durante el mantenimiento de la anestesia o durante la recuperación debido a la absorción desde piel, mucosas o remoción del torniquete.¹⁵

Se define anafilaxia “alérgica” por la presencia de inicio dentro de 60 minutos, evidencia de liberación de mediador de mastocitos (triptasa de mastocitos), evidencia

de IgE específica positiva (análisis de sangre o piel), y exclusión de diagnósticos diferenciales. La anafilaxia no alérgica se definió por la ausencia específica de IgE (análisis de sangre o de piel), pero requiere inicio dentro de los 60 minutos, evidencia de liberación de mediador de mastocitos (triptasa de mastocitos), y exclusión de diagnósticos diferenciales.¹⁶

La Organización Mundial de Alergia, propuso clasificar la anafilaxia en inmunológica y no inmunológica. La anafilaxia inmunológica incluye las reacciones mediadas por IgE, las mediadas por IgG y las mediadas por complejos inmunes/complemento.¹⁵

El riesgo de anafilaxia aumenta con la ruta de administración parenteral, el tiempo y la frecuencia de exposición al antígeno específico de riesgo para el desarrollo de anafilaxia. Además, existen comorbilidades y medicamentos que aumentan la gravedad de los síntomas y disminuyen la respuesta al tratamiento como las cardiopatías, la enfermedad pulmonar crónica, la cirugía intracraneal reciente y el hipertiroidismo. En 1993 una serie australiana reportó que los principales agentes etiológicos de la anafilaxia perioperatoria son los bloqueadores neuromusculares, seguido del látex y luego los antibióticos. La anafilaxia a los halogenados nunca ha sido reportada. Las reacciones alérgicas a los anestésicos locales son muy raras.¹⁵

La presentación clínica de la anafilaxia se caracteriza por su variabilidad entre los pacientes e incluso en el mismo paciente de un episodio a otro. La clínica de anafilaxia durante la anestesia puede ser enmascarada o confundida con hipovolemia, profundidad en el plano anestésico y bloqueo regional extenso. El aumento de la permeabilidad vascular en un 35% dentro de los 10 minutos y la respuesta compensatoria intrínseca con catecolaminas endógenas impactan las manifestaciones clínicas. Los signos iniciales más comunes son ausencia de pulso, dificultad para la ventilación y desaturación. Otro signo es la disminución de los valores de dióxido de carbono espirado.¹⁵

La anafilaxia puede llegar a ser fatal dentro de los primeros 5-30 minutos de su presentación, con una incidencia de paro cardíaco del 10%. La isquemia miocárdica, el infarto agudo de miocardio, las arritmias y la depresión miocárdica pueden contribuir al rápido deterioro hemodinámico y paro cardíaco, que ocurren incluso antes de administrar adrenalina. Los síntomas cutáneos, como enrojecimiento, urticaria y edema, se reconocen en el 70% de los casos y durante la anestesia pueden estar escondidos por los campos quirúrgicos.¹⁵

El diagnóstico es principalmente clínico, depende del reconocimiento de síntomas y signos característicos que ocurren de minutos a horas después de la exposición a un desencadenante conocido o potencial.¹⁴ Existen algunas pruebas como la medición de triptasa, niveles de histamina y medición de niveles IgE, pero ninguna tiene exactitud absoluta. Las pruebas cutáneas pueden identificar el agente causal, pero se realizan después del mes de presentación de la anafilaxia por lo que su utilidad radica en evitar casos posteriores.¹⁵

La adrenalina es el tratamiento de elección en la anafilaxia por sus propiedades alfa y beta-agonistas, que resulta en vasoconstricción, aumento de la resistencia vascular periférica, disminución del edema de mucosa, inotropismo, cronotropismo y broncodilatación.¹⁵ Las pautas internacionales coinciden en que la epinefrina (adrenalina) es el medicamento de primera elección en anafilaxia porque es el único medicamento que reduce la hospitalización y la muerte.¹⁴

La dosis de adrenalina intravenosa, varía de 10-200 ug dependiendo del compromiso hemodinámico del paciente y puede repetirse cada 1-2 minutos. En niños la dosis es de 1 ug/kg.¹⁵ La adrenalina es menos probable que se inyecte en anafilaxia inducida por alimentos que en inducida por algún veneno. Otras razones para no inyectarlo incluyen: no darlo porque los síntomas parecen leves o moderados, o se perciben contraindicaciones para ello (embarazo, edad avanzada o ECV), o el paciente lo rechaza, sin embargo, no hay contraindicaciones absolutas para la administración de adrenalina.¹⁴

La activación de células Th2 y producción de anticuerpos IgE

En los individuos propensos a desarrollar alergia, la exposición a algunos antígenos, da como resultado activación de células Th2 y la producción del anticuerpo IgE. Por razones desconocidas, cuando algunas personas encuentran ciertos antígenos, como proteínas en el polen, ciertos alimentos, venenos de insectos o caspa de animales, o si son tratados con ciertos medicamentos como la penicilina, hay una fuerte respuesta Th2. De inmediato se desarrolla hipersensibilidad como consecuencia de la activación de células Th2 en respuesta a proteínas de antígenos o productos químicos que se unen a las proteínas. Los antígenos que provocan hipersensibilidad inmediata (alérgica) son llamados alérgenos.¹¹

Cualquier individuo atópico puede ser alérgico a uno o más de estos antígenos. No se entiende por qué solo un pequeño subconjunto de antígenos ambientales comunes provocar reacciones mediadas por Th2 y producción de IgE, o qué características de estos antígenos son responsables de su comportamiento como alérgenos.¹¹

Dos de las citocinas secretadas por las células Th2 son IL-4 y IL-13. Estas citocinas estimulan a los linfocitos B para cambiar a células plasmáticas productoras de IgE. Por lo tanto, los individuos atópicos producen grandes cantidades del anticuerpo IgE en respuesta a antígenos, lo que no provoca respuesta en otras personas. La propensión hacia el desarrollo de la producción de IL-4, células T, producción de IgE e hipersensibilidad inmediata tiene una base genética; un importante riesgo conocido de desarrollar alergias es un historial familiar de enfermedad atópica, sin embargo, no es un factor de riesgo específico para desarrollar hipersensibilidad perioperatoria o alergia específica a medicamento. Muchos genes diferentes parecen desempeñar papeles contributivos, pero los mecanismos por los que estos genes influyen en el desarrollo de las alergias son poco conocidas.¹¹

Activación de linfocitos TH2

Luego del ingreso al organismo, los alérgenos son captados por células dendríticas (ubicadas en epitelio nasal, bronquial, tejido linfoide, mucosas digestivas, etc.). Estas

células procesan los antígenos en su interior, migran hacia los linfonodos regionales, donde presentan los péptidos derivados del alérgeno en una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad clase II a un linfocito T naive.¹⁴

La presencia de interleuquina 4 (IL-4), y la ausencia de estímulos inflamatorios de la inmunidad innata (como ocurre en los procesos infecciosos), permiten la activación de los factores de transcripción STAT6 y GATA-3. Este último es el principal regulador de la diferenciación de este linfocito hacia un fenotipo TH2, y potencia la expresión de los genes de las interleuquinas 4, 5 y 13 (IL-4, IL-5 e IL-13). Estas citoquinas son las responsables de que las células plasmáticas (linfocitos B) que reconocen el mismo alérgeno, hagan un cambio en el isotipo de cadenas pesadas de las inmunoglobulinas que secretan y comiencen a producir IgE. Además, la IL-5 juega un rol importante en la activación y quimiotaxis de eosinófilos, y la IL-13 es capaz de estimular la hipersecreción mucosa bronquial.¹⁴

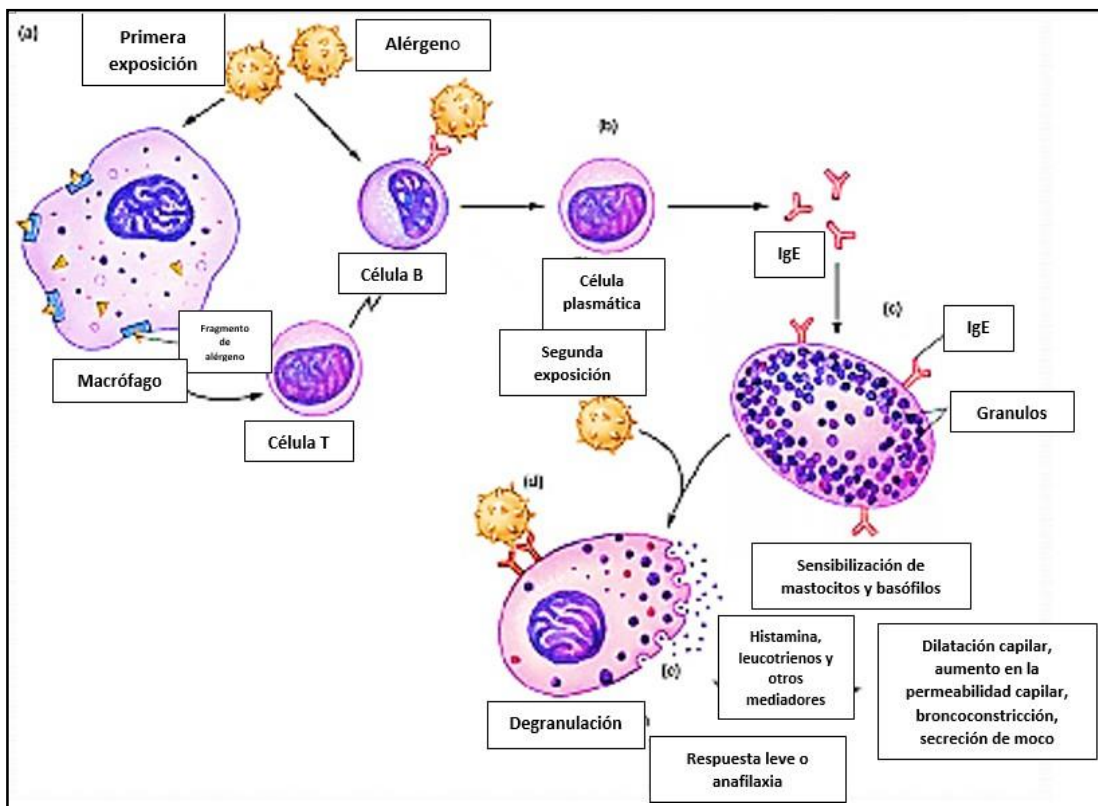


Fig. 1. Reacción de hipersensibilidad tipo I.

IgE/Receptores

La IgE es específica para el alérgeno desencadenante, se une a receptores específicos de alta afinidad, los FcεRI, ubicados en la superficie de mastocitos y basófilos. Una vez unida a su receptor, está preparada para cumplir con su función de receptor específico para el alérgeno, y las células quedan así sensibilizadas y preparadas para reaccionar frente a un próximo encuentro con el antígeno. Cuando esto ocurre, el entrecruzamiento de receptores FcεRI que se unen a un alérgeno polivalente, permite que sus porciones intracelulares, acopladas a tirosin kinasa activen una cascada de señales intracelulares, que culminan en la degranulación de las células efectoras.¹⁴

Fase tardía

Las células efectoras del daño en la hipersensibilidad inmediata son los mastocitos, basófilos y eosinófilos, ricos en mediadores preformados y su capacidad de sintetizar de novo mediadores lipídicos y citoquinas. La primera fase de las respuestas de hipersensibilidad mediadas por IgE (denominada reacción inmediata), tiene características clínicas bien definidas: eritema, edema y prurito cutáneos; estornudos y rinorrea; tos, broncoespasmo, edema y secreción mucosa en el tracto respiratorio inferior; náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal tipo cólico, e hipotensión. Todos estos síntomas son inducidos por los mediadores preformados (histamina, triptasa, proteoglicanos) y los mediadores lipídicos (prostaglandinas y leucotrienos).¹⁴

Pasadas 6 a 24 horas puede producirse una segunda ola de síntomas y signos, conocida como la reacción de fase tardía de las respuestas de hipersensibilidad tipo I. Esta se caracteriza por el edema e influxo de leucocitos, por acción de citoquinas sintetizadas de novo (IL1, IL3, IL4, IL5, IL6, IL 13 y factores de crecimiento) y liberadas varias horas después de que los mastocitos y basófilos se han activado. Su rol fundamental es la amplificación de la respuesta inflamatoria alérgica.¹⁴

Cuando el estímulo antigénico es persistente, esta respuesta se transforma en una respuesta inflamatoria crónica, donde predomina la infiltración eosinofílica, el daño a

los tejidos y su reparación por tejido fibrótico. Siguiendo la nueva clasificación por mecanismos inmunes involucrados, esta fase de la respuesta TH2 corresponde a un mecanismo de hipersensibilidad tipo IV b.¹⁴

Reacción de hipersensibilidad tipo II: reacciones citolíticas mediadas por anticuerpos

En la reacción citotóxica, el anticuerpo reacciona con el antígeno que es parte de la superficie celular o está unido a ella, y da como resultado la destrucción de esa célula. El complemento puede o no participar en la reacción.^{8,13}

Las reacciones inmunes de tipo II involucran IgG, IgM y en una menor extensión IgA, que se dirigen a los antígenos de la superficie celular en los eritrocitos, neutrófilos, plaquetas y células epiteliales de glándulas o superficies mucosas o antígenos sobre tejidos (por ejemplo, base de las membranas). Los antígenos sensibilizantes en estos casos pueden ser antígenos naturales de la superficie celular, antígenos modificados de la superficie celular, o haptenos unidos a las superficies celulares. Tres categorías de reacciones inmunes son inducidas por estos anticuerpos. El primero ocurre por opsonización, que se ve facilitada por la activación del complemento; segundo induce lisis mediada por el complemento; y la tercera es citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés). Estos mecanismos brindan protección contra infecciones y erradican células malignas, pero también puede provocar daños en diversos tejidos asociados con respuestas a autoantígenos.⁹

La primera categoría de reacciones inmunes, fagocita la destrucción celular de plaquetas recubiertas de anticuerpos (es decir, opsonización), que conduce a trombocitopenia inmune. La segunda categoría se demuestra por la unión de penicilina a las superficies de eritrocitos, creando un antígeno no propio compuesto de penicilina modificada en superficies celulares de eritrocitos, estos nuevos antígenos provocan una respuesta inmune; anticuerpos anti penicilínicos, inicialmente IgM y más tarde IgG, se fija a las superficies de los eritrocitos y concomitantemente activa el complemento, lo que lleva a la lisis de la célula con penetración de la membrana terminal del

complemento hidrofóbico: complejo de ataque (MAC, C5 a C9). Clínicamente, esta condición es conocida como anemia hemolítica autoinmune inducida por penicilina.⁹

Reacción de hipersensibilidad tipo III

Es la reacción tóxica complejo antígeno-anticuerpo. En esta circunstancia, el antígeno reacciona con complejos de anticuerpos antígeno-anticuerpo solubles o microprecipitados en la circulación, en los espacios o células de los tejidos, y fija el complemento. El reactivo inmune resultante atrae a los leucocitos polimorfonucleares, que participan en una respuesta inflamatoria.^{8,13}

Anticuerpos IgG e IgM, complemento activado y neutrófilos son participantes en reacciones mediadas por complejos inmunes, que resultan de respuestas inmunes vigorosas de individuos genéticamente predispuestos a la exposición a ciertos antígenos y pueden causar daño inmune. El conocimiento de esta enfermedad inmunológica, se generalizó a principios de 1900, cuando comenzaron los médicos utilizando sueros de animales hiperinmunes, generalmente derivados de equinos, para tratar infecciones bacterianas. Hasta el 25% de los pacientes tratados con suero de animales se enfermó gravemente o murió. Los pacientes altamente sensibilizados sufrieron la reacción mediada por inmunocomplejos 10 a 14 días después de la exposición al antígeno, y esta reacción tardía a menudo fue anunciada por una reacción alérgica inmediata clásica.⁹

Reacción de hipersensibilidad tipo IV: mediada por células T

El tipo de reacción tardía o tipo tuberculina es el resultado de que los linfocitos sensibilizados reaccionan con materiales antigénicos en los tejidos, lo que resulta en la transformación de los linfocitos y la liberación de material biológicamente activo (linfocinas), que puede producir inflamación de los tejidos y atraer más linfocinas.⁸

La respuesta de hipersensibilidad celular está mejor representada por la reacción de hipersensibilidad retardada, que se produce mediante sensibilización células T, particularmente la población de células CD4 +. Las reacciones más ampliamente

conocidas involucran la piel, aunque otros sistemas de órganos pueden estar involucrados. Un ejemplo clínico de estas respuestas es la dermatitis por contacto con exposición al antígeno de *Toxicodendron radicans* (hiedra venenosa). Esta forma de reacción de hipersensibilidad, es típicamente considerada una reacción alérgica, es una célula mediada T CD4 +, de respuesta tipo Th1 (en lugar de una respuesta Th2).⁹

Las principales causas de hipersensibilidad mediada por células T son las reacciones autoinmunes, con respuestas exageradas o persistentes a antígenos del medio ambiente. Las reacciones autoinmunes generalmente se dirigen contra antígenos celulares con distribución restringida de tejidos. Por lo tanto, las enfermedades autoinmunes mediadas por células tienden a ser limitadas a unos pocos órganos y generalmente no son sistémicos.¹¹

Los ejemplos de hipersensibilidad mediada por células T, son las reacciones contra los antígenos ambientales, incluyen sensibilidad de contacto a productos químicos. La respuesta de células T hacia microorganismos, está acompañada de lesión de los tejidos. Por ejemplo, en la tuberculosis, una respuesta inmune mediada por células T, se desarrolla contra los antígenos proteicos de *Mycobacterium tuberculosis* y la respuesta se vuelve crónica porque la infección es difícil de erradicar, la inflamación granulomatosa resultante causa lesión a tejidos normales en el sitio de infección.¹¹

Activación excesiva de células T policlonales por ciertas toxinas microbianas producidas por algunas bacterias y virus pueden conducir a la producción de grandes cantidades de citocinas inflamatorias, que causan un síndrome similar al choque séptico. Estas toxinas se llaman superantígenos porque estimulan un gran número de células T. Los superantígenos se unen a partes invariantes de los receptores de células T en muchos clones diferentes de células T, independientemente de especificidad antigénica, activando así células.¹¹

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD PERIOPERATORIA

Las reacciones de hipersensibilidad perioperatoria constituyen un problema de salud mundial debido a su alta mortalidad (0.1 hasta 9% de todos los procedimientos

perioperatorios), incidencia subestimada, riesgo de sensibilización previa e incluso sensibilización desde una primera exposición a fármacos y, sobre todo, por la imposibilidad en el quirófano de diagnosticarlas por ausencia de síntomas prodrómicos, al efecto farmacodinámico de los mismos, y a la ausencia de consensos para su diagnóstico y tratamiento.¹

Las reacciones de hipersensibilidad perioperatoria se definen como una respuesta inmunológica exagerada mediada o no por IgE, presentada en el entorno perioperatorio (pre, trans o posquirúrgico), secundaria al desafío de un antígeno, capaz de causar daño tisular o enfermedad.¹

Además, no existen protocolos de acción para pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad perioperatoria; estos pacientes deben ser identificados en consultas previas a la anestesia y referidos a un especialista en alergias para evaluación. La falta de un acuerdo internacional sobre investigaciones estandarizadas y la baja prevalencia de reacciones de hipersensibilidad perioperatoria dificulta que los centros médicos especializados acumulen experiencia sobre el tema, además de que implica un riesgo potencial de reexposición.^{1,4}

Las reacciones perioperatorias inmediatas están relacionadas con efectos farmacológicos de medicamentos, tratamiento anestésico o quirúrgico o caer en la categoría de no alérgicos, activación no específica de mastocitos y basófilos u otras vías, una de las cuales es la activación de los mastocitos a través del receptor *MRGPRX2* recién descubierto. El mecanismo exacto y el riesgo de recurrencia en la reexposición están mal descritos para estas reacciones. Los pacientes con trastornos de mastocitos clonales o no clonales pueden tener un mayor riesgo de las reacciones que son provocadas por disparadores específicos o por activación no específica.⁴

Mecanismos moleculares y fisiopatología de la reacción de hipersensibilidad perioperatoria

Las reacciones de hipersensibilidad perioperatorias, no implican necesariamente una respuesta inmune específica de alérgeno con unión a anticuerpos específicos de

inmunoglobulina E (sIgE) y posterior activación y degranulación de los mastocitos y basófilos, sino que estas también puede ser el resultado de la activación / degranulación de células efectoras alternativas y no específicas como anafilatoxinas derivadas del complemento y la ocupación fuera del objetivo de mastocitos, basófilos o ambos receptores de superficie. Además, estas reacciones y la anafilaxia pueden ocurrir independientemente de la degranulación de mastocitos y basófilos. Las manifestaciones de la hipersensibilidad perioperatoria, afectan principalmente a los sistemas cardiovascular, respiratorio y tegumentario.¹⁷

Mecanismos de activación específicos y no específicos

Los mastocitos y los basófilos son las células efectoras clave de hipersensibilidad perioperatoria y anafilaxia. La degranulación de estas células puede ser desencadenada por varios mecanismos específicos y no específicos. Clásicamente la degranulación se considera una reacción que implica activación del sistema inmune adaptativo con producción y secreción de anticuerpos IgE específicos de alérgenos por células de plasma.¹⁷

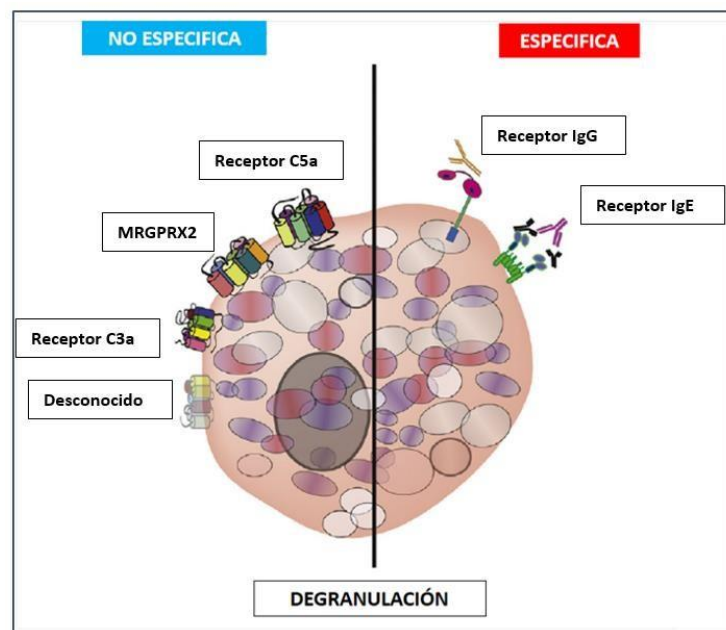


Figura 2. Respuestas específicas y no específicas de activación de mastocitos y basófilos.

El entrecruzamiento del complejo IgE / FcεRI presente en la membrana superficial de ambas células efectoras, las inducen una compleja cascada de señalización que culmina en degranulación compuesta con liberación de agregados de gránulos secretores. La presencia de anticuerpos IgE es esencial, pero no es suficiente para una unión efectiva de los complejos FcεRI que resultan en degranulación por lo que el número de sitios de unión a IgE en el alérgeno (epítomos), el número y la duración de los enlaces cruzados por mastocitos o basófilos son elementos clave.¹⁷

Como se mencionó, la activación y degranulación de estas células efectoras puede también ocurrir de forma independiente de anticuerpos a alérgenos-IgG. Un primer mecanismo supuesto de degranulación independiente de sIgE / FcεRI incluye unión específica de alérgenos de complejos IgG / FcγR. Sin embargo, la evidencia de anafilaxia mediada por IgG es principalmente proporcionado por modelos animales. La evidencia clínica de anafilaxia mediada por IgG humana se basa a observaciones relacionadas con la administración parenteral de cantidades significativas de alérgenos (proteínas), por ejemplo, la anafilaxia potencial dependiente de IgG ha sido descrito a diferentes quiméricos humanizados, incluso anticuerpos monoclonales humanos como infliximab y adalimumab, dextranos, o aprotinina.¹⁷

La activación de mastocitos y basófilos también puede ocurrir a través de mecanismos independientes de anticuerpos. El complemento de activación con generación de anafilatoxinas C3a y C5a que se unen a sus receptores acoplados a proteínas G específicos C3aR y C5aR en mastocitos y basófilos, pueden ocurrir en reacciones a yodo y medios de contraste.¹⁷

Otra potencial causa de reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el complemento, es la llamada pseudoalergia relacionada con la activación de C (CARPA). CARPA representa una nueva subcategoría de reacciones de hipersensibilidad aguda, en raras ocasiones puede ser grave o letal; implica fármacos liposomales y solubilizados en micelas. La activación de los mastocitos también puede resultar de la participación del receptor acoplado a proteína G relacionado con MRGPRX2. Se ha descrito que la ocupación fuera del objetivo de este receptor por

parte de varias clases de fármacos, como los agentes bloqueadores neuromusculares y los opioides, podría constituir un mecanismo adicional de reacciones de hipersensibilidad a fármacos inmediatas no inmunes.¹⁷

Productos de degranulación de mastocitos y basófilos

La degranulación de mastocitos y basófilos produce la liberación de mediadores que se clasifican como preformados (es decir, histamina, proteasas), mediadores lipídicos recién sintetizados (prostaglandinas, leucotrienos, factor de activación plaquetaria (FAP)) y citocinas, quimiocinas recién sintetizadas, y factores de crecimiento generalmente generados en horas.¹⁷

Dependiendo del desencadenante subyacente, mastocitos y basófilos liberan sus mediadores de diferentes maneras. Por ejemplo, la unión IgE / FcεRI da como resultado un proceso "retrasado" pero sostenido con liberación de gránulos grandes y estables con un alto contenido de mediadores inflamatorios. Parece que los neutrófilos están involucrados principalmente en la anafilaxia dependiente de IgG con PAF como mediador clave.¹⁷

Reacciones de hipersensibilidad perioperatoria resultantes de interferencia enzimática

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son una de las principales causas de reacciones inmediatas de hipersensibilidad a medicamentos, que pueden clasificarse en dos grupos. Con mayor frecuencia, las reacciones son inducidas por enfermedades no inmunológicas, mecanismos no específicos (no alérgicos o reacciones de intolerancia cruzada) que abarcan diferentes fenotipos clínicos como Enfermedad Respiratoria Exacerbada por AINES (EREA), enfermedad cutánea exacerbada por AINES (ECEA) y urticaria / angioedema inducidos por AINES (NIUA).¹⁷

La patogénesis de la hipersensibilidad a los AINE no inmunológicos (EREA, ECEA, NIUA) está relacionada con sus propiedades farmacodinámicas, es decir, inhibición de la ciclooxigenasa (COX) -1. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es un

componente clave responsable de la activación de bradicinina, por lo que el angioedema puede ocurrir en cualquier tiempo durante el tratamiento con IECA y puede continuar semanas después de suspender el medicamento, en el contexto de hipersensibilidad perioperatoria. Los IECA desencadenan angioedema aislado, que es angioedema sin síntomas acompañantes, principalmente de la orofaringe debido a la tensión mecánica por una intubación difícil.¹⁷

MRGPRX2

Los mastocitos y los basófilos tienen en su superficie diversos receptores, proporcionándoles una capacidad intrínseca para responder a diferentes estímulos independientes de la agregación de IgE / FcεRI complejos por alérgenos específicos. Desafortunadamente, algunos de estos receptores también pueden ser activados por diferentes clases de medicamentos, resultando en reacciones inmediatas de hipersensibilidad a medicamentos perjudiciales y dañinos. Sin embargo, para la mayoría de estos mecanismos de activación alternativos, los datos clínicos son limitados, especialmente en el contexto de la hipersensibilidad perioperatoria.¹⁷

EPIDEMIOLOGÍA

Las estimaciones de la incidencia de hipersensibilidad perioperatoria, están influenciadas por la heterogeneidad de los estudios y por diferencias en terminología, práctica local y uso de medicamentos. En México no existen reportes sobre la incidencia o prevalencia de las reacciones de hipersensibilidad perioperatoria, sin embargo, de acuerdo a la incidencia general de reacciones de hipersensibilidad inmediata de todos los mecanismos parece ser similar entre países, variando de 1 en cada 1250 a 10 000 anestésicos. Las reacciones alérgicas representan al menos el 60% de todas las reacciones de hipersensibilidad observado dentro del período perioperatorio.²

La incidencia de anafilaxia perioperatoria se ha estimado entre 1 en 1250 y 18,600, y anafilaxia perioperatoria contribuye a 9% de las muertes relacionadas con la anestesia basadas en varios estudios.¹⁸ La tasa de incidencia de anafilaxia durante la anestesia

varía conforme a cada población y país, por ejemplo, se ha registrado 1:2000 a 1:20 000 de prevalencia mundial, 1:3500 en Canadá, 1:6000 en Noruega, 1:10 000 a 1:20 000 en Australia y 1:34 000 en Estados Unidos.¹

En un estudio prospectivo llevado a cabo por los departamentos de Alergia y Anestesiología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra, Pamplona, España, en un período de 30 meses (febrero de 2008 a agosto de 2010), se reportó una incidencia de reacciones de hipersensibilidad perioperatoria, que pueden ser potencialmente mortales, que varía de 1 en 20,000 a 1 en 1361.³

Durante el período de dicha cohorte, se realizaron 16,946 procedimientos quirúrgicos, realizados con anestesia general o anestesia. La edad media (rango) de los pacientes fue 51.6 (1-103) años, y 8931 (53%) pacientes eran varones. Se registraron cuarenta y cuatro reacciones perianestésicas durante el período de estudio; por lo tanto, la proporción de reacciones en nuestro estudio fue de 1 en 385 procedimientos (IC del 95%, 1/529 - 1/287).³

Cuatro de 10 de los pacientes que solo tenían una erupción cutánea experimentaron reacciones mediadas por IgE. Cinco cirugías (11%) fueron suspendidas debido a la gravedad de las reacciones. Quince reacciones (15/30; 50%) fueron mediadas por IgE y, en 2 de 30 (7%), se encontró un agente no IgE (urticaria por frío e intolerancia a los fármacos, como antiinflamatorio no esteroideo). La relación de reacciones para cada fármaco fue la siguiente: protamina, 1 en 468; cisatracurio, 1 en 1388; amoxicilina-clavulanato, 1 en 1968; atracurio, 1 en 2039; y dipirona, 1 en 3159.³

Durante el periodo perioperatorio, los pacientes están expuestos a un sinnúmero de fármacos que pueden inducir una reacción de hipersensibilidad, con incidencia estimada de uno en cada 100,000 procedimientos, encontrando una tasa de mortalidad variable en los distintos países, con un rango de 0.1 a 9 %.¹²

Los datos de una reciente encuesta instantánea del Reino Unido y el Sexto Proyecto Nacional de Auditoría del Reino Unido en anafilaxia perioperatoria (NAP6), estimó que la incidencia de reacciones de hipersensibilidad perioperatoria, está en el rango de

1:353 a 1: 18,600 procedimientos. Los estudios prospectivos sugieren incidencias de 1:3180 de Francia y 1:1480 de España, sin embargo, en México no existe ningún registro bibliográfico sobre incidencia o prevalencia de reacciones de hipersensibilidad.^{4,12}

En niños, las diversas sustancias incriminadas difieren significativamente a las de pacientes adultos. El mayor estudio publicado de reacciones alérgicas en el período perioperatorio se originó en Francia. En esta serie compuesta por 266 casos de reacciones alérgicas, fueron diagnosticados 45% de los casos. El látex fue la sustancia incriminada con mayor frecuencia (51 casos; 41.8%), seguido de bloqueadores neuromusculares (39 casos; 32%) y antibióticos (11 casos; 9%).²

El estudio previamente comentado, proporciona una hipótesis para explicar el predominio femenino reportado en todas las series. De hecho, en contraste con los resultados observados en adultos, en niños no se observaron diferencias significativas con respecto a la distribución de género para reacciones mediadas por IgE o no mediadas por IgE. Esta incidencia similar de reacciones alérgicas y no alérgicas según el género antes de la adolescencia, sugiere fuertemente un papel para las hormonas sexuales en el aumento de reacciones de hipersensibilidad inmediata.²

Los datos estadísticos sobre anafilaxia perioperatoria en pacientes pediátricos son escasos. La incidencia general en niños es menos frecuente a lo reportado en adultos; la encuesta NAP 6 informó que la incidencia de anafilaxia perioperatoria es 1: 10,600 en pacientes pediátricos, con una incidencia estimada de 1: 37,000 en anafilaxia de grado 3-4, ocurre en menos del 5% de pacientes menores de 10 años y menos del 10% en pacientes de edad entre 10 y 18 años.¹⁸

En un estudio español de 5 años, se confirmó un mecanismo mediado por IgE en 27/48 (56%). Los agentes etiológicos fueron antibióticos en 12 casos (44%)(10 betalactámicos, 1 vancomicina, 1 ciprofloxacino), relajantes musculares en 10 casos (37%), pirazonas en 2 casos, y látex y Echinococcus en 2 casos y 1 caso, respectivamente.¹⁹

Las causas más comunes de anafilaxia en el perioperatorio fueron antibióticos, seguido de bloqueadores neuromuscular, clorhexidina y el colorante azul patentado V. La mayoría de los eventos anafilácticos (58%) ocurrieron en el quirófano, y 3% antes de la inducción de la anestesia, 81% después de la inducción y antes de la cirugía, 13% durante la cirugía, y 3% después de la cirugía. La incidencia de los cuatro grupos de agentes o medicamentos más frecuentes, según la 6ta Auditoria Nacional en Anafilaxia Perioperatoria (NAP6, por sus siglas en inglés), fueron los siguientes:¹⁶

- i. Antibióticos: 92/2 469 754 = 1 en 26 845 [IC 95%: 1 en 21 889 - 1 en 33 301]¹⁶
- ii. Bloqueantes neuromusculares: 64/1 220 465 = 1 en 19 070 [IC 95%: 1 en 14 934e1 en 24 762]¹⁶
- iii. Clorhexidina: 18/2 298 567 = 1 en 127 698 [IC 95%: 1 en 80 80 - 1 en > 150 000]¹⁶
- iv. Colorante azul patentado V: 9/61 768 = 1 en 6863 [IC 95%: 1 en 3616e1 en 15 009]¹⁶

Bloqueadores neuromusculares (BN)

Los bloqueadores neuromusculares (BN), son la causa más común de hipersensibilidad perioperatoria.⁴ Las reacciones alérgicas a los BN están mediadas casi exclusivamente por IgE. Por lo tanto, si un individuo desarrolla anafilaxia a un BN, implica la presencia de anticuerpos IgE específicos en sus mastocitos y basófilos en el momento de la exposición y la reacción. Sin embargo, hasta el 75% de las reacciones han sido reportadas al primer contacto conocido con un BN. Esto sugiere una posible reacción cruzada con anticuerpos IgE generados por contacto previo con productos químicos aparentemente no relacionados.²

En los países como Francia, Noruega, Bélgica y en el Reino Unido, los BN fueron la causa más común, pero la NAP6 recientemente los reportó como la segunda causa más común.⁴ Los estudios de países con una alta prevalencia de alergia a bloqueadores neuromusculares han sugerido un riesgo ligeramente mayor con el uso

de rocuronio, atracurio y succinilcolina, ya que estos representan el 95% de las reacciones por BN, 42%, 35% y 22% respectivamente.¹⁶

La reacción cruzada (unión de anticuerpos a antígenos estructuralmente similares a otros) entre los BN es ampliamente reportada en países con alta prevalencia de reacciones de BN.¹¹

La hipótesis de la folcodina, ha aportado nuevos conocimientos, como la variación geográfica e incidencia y la observación de que los pacientes reaccionaron ante la primera exposición a bloqueadores neuromusculares.⁴ Florvaag y Johansson, señalaron que la anafilaxia por BN era 10 veces más común en Noruega que en Suecia. Sugirieron que esta diferencia podría deberse a diferencias en la sensibilización preoperatoria en relación con el consumo de folcodina. Informaron que, durante los años 1970 y 1980, el jarabe para la tos que contenía este medicamento estaba disponible en Suecia, mientras que los anticuerpos IgE contra la folcodina estaban presentes en el 5-6% de los sueros recolectados durante el mismo período de tiempo. No se encontraron sueros positivos desde 2005 tras su retirada del mercado.²

La folcodina es un agente antitusivo, los países consumidores de folcodina informan más reacciones a los BN, que en los países que no consumen. A raíz de la prohibición de la folcodina en Noruega, se informa que la incidencia de reacciones a BN está disminuyendo.⁴

La incidencia general reportada de anafilaxia inducida por agentes bloqueadores neuromusculares fue de 5.3 por 100,000 exposiciones. La NAP6, identificó a los agentes bloqueadores neuromusculares como desencadenantes en 64 casos, 25% de todos los casos. Noventa y cinco por ciento de las reacciones se presentaron dentro de los primeros 5 minutos. Los bloqueadores neuromusculares desencadenantes fueron rocuronio (42% de los casos), atracurio (35%), succinilcolina (22%) y mivacurio (1,5%).¹⁶

Antibióticos

Los antibióticos son la causa principal de hipersensibilidad perioperatoria, en varios países, incluyendo España, Estados Unidos y Reino Unido, representa el 44-59% de la hipersensibilidad perioperatoria, mediada por IgE. En Francia, los antibióticos ocupan el segundo lugar después de los ABNM. Los antibióticos más frecuentemente involucrados son β lactámicos, especialmente amoxicilina y cefazolina debido al uso generalizado.⁴

La incidencia de anafilaxia inducida por antibióticos fue de 4.0 por 100,000 exposiciones. La mayor incidencia se observó con teicoplanina (16.4 por 100,000 exposiciones) y luego amoxicilina/clavulanato (8.7 por 100,000 exposiciones), de acuerdo a la recopilación de la NAP6.¹

En un estudio prospectivo realizado entre noviembre de 2013 y marzo 2015, en un hospital universitario de Boston, 25 pacientes que sufrieron hipersensibilidad perioperatoria, fueron evaluados utilizando un protocolo estandarizado con pruebas cutáneas dentro de los primeros 6 meses de la reacción de hipersensibilidad perioperatoria. El cincuenta y dos por ciento (13/25) eran mujeres con una mediana de edad de 52 años (43-66 años). Los signos de hipersensibilidad más frecuentemente observados fueron cutáneos (68%), cardiovasculares (64%) y pulmonares (24%).²⁰

El fármaco desencadenante, definido por prueba cutánea positiva, se identificó en el 36% (9/25) de los pacientes. El agente identificado más frecuente fue cefazolina (6/9), en esta población de estudio. La cefazolina, es una cefalosporina de primera generación, es el agente profiláctico de primera línea recomendado para la mayoría de los procedimientos, incluidas las cirugías de cadera y rodilla, y en combinación con metronidazol para la cirugía colorrectal. La cefazolina no comparte cadenas laterales con otras cefalosporinas o antibióticos betalactámicos. En pacientes con alergia a la cefazolina en el contexto perioperatorio, se tolerarán otras cefalosporinas como la cefotaxima en función de su cadena lateral diferente.²⁰

Por lo descrito anteriormente se sugiere que los anesthesiólogos y los especialistas en procedimientos sigan las pautas que recomiendan que la profilaxis antibiótica, se administre preoperatoriamente, con el paciente vigilado y despierto antes de la inducción de la anestesia.²⁰

El inicio de la anafilaxia fue dentro de los 5 minutos en el 74% de los casos, 18% entre 6 y 10 minutos, 5% entre 11 y 15 minutos, y 2% entre 16 y 30 minutos. Ninguno se retrasó más de 30 minutos.¹

Látex

El látex es un líquido blanco lechoso producido por las células lactíferas del árbol *Hevea brasiliensis* en más de 90 %, el resto se obtiene de diferentes árboles dependiendo del lugar, en México, del árbol del hule, que se cosecha en Oaxaca, Veracruz y Chiapas. Se han identificado aproximadamente 250 diferentes polipéptidos de látex, solo 15 son de importancia relacionados con problemas de la salud, Hev b1, b3, 4, b5, b6.02, b7.01 y b 13, entre otros.²¹

A nivel mundial, la alergia al látex en la población general está estimada con una prevalencia entre 0.8 y 10%; aproximadamente del 10% al 17% de los trabajadores de la salud son sensibilizados y más del 2% tienen asma ocupacional debido al látex. En el mundo se estima que de cada 3500 a 20 000 cirugías ocurre una reacción anafiláctica, que representa 9 a 19 % de todas las complicaciones quirúrgicas, con una mortalidad estimada entre 3 y 9 %.^{21,22}

Los principales factores de riesgo para su desarrollo son antecedentes de mielomeningocele, espina bífida, anomalías genitourinarias, múltiples cirugías, atopia y ser trabajador de la salud o de la industria del caucho.²¹

El desarrollo de la alergia al látex depende de la sensibilización a la proteína del látex. La alergia, a la proteína del látex, puede provocar una reacción hipersensibilidad tipo I, mediada por IgE. Los químicos mezclados con la proteína de látex como tiuramio, mercapto benzotiazoles y los tiocarbonatos son responsables para la reacción de

hipersensibilidad retardada tipo IV. El riesgo de sensibilización también depende de cantidad de alérgeno en el aire.²²

La reducción de alergia al látex se ha logrado en países como Alemania y Finlandia limitando el uso de guantes de látex. Sin embargo, en México, el costo es un factor limitante para introducir dichos cambios y una opción más prudente puede ser la correcta administración de recursos humanos en quirófanos y la identificación de individuos con alto riesgo para generar alergia al látex.²¹

El tratamiento de la alergia al látex se basa en evitar la exposición al látex, por lo cual debe ser de forma multidisciplinaria y mediante la creación de verdaderos espacios libres de látex y en la identificación oportuna de individuos con riesgo para desarrollar alergia al látex, y la prevención secundaria, en el correcto uso de alternativas al látex mediante objetos elaborados de neopreno, PVC, silicona, poliuretano, vinilo, nitrilo y una correcta educación sobre el tema por parte de personal capacitado.²¹

Clorhexidina

La clorhexidina es el desinfectante más común en muchos países, pero la incidencia de hipersensibilidad perioperatoria causada por clorhexidina varía. Representa el 9% de las reacciones en el Reino Unido, 9.6% en Dinamarca, y el 9% en Bélgica. En Francia es una causa rara, que representa <1%. Esta variación puede estar relacionada a la falta de reconocimiento, las diferencias en las prácticas de sensibilización y desinfección, y la falta de pruebas estandarizadas. Las exposiciones más comunes son a través de la desinfección de la piel, catéteres venosos centrales recubiertos y el uso de geles uretrales u otros lubricantes que la contienen.⁴

Tintes

El uso extensivo de los colorantes como azul patentado V o azul de sulfán se ha incriminado en casos de reacciones de hipersensibilidad. La sensibilización puede originarse por el uso generalizado de estos tintes en cosméticos y otros objetos de la vida cotidiana.²

La incidencia está aumentando debido al uso extensivo en mapeo de ganglios linfáticos centinela en cirugía oncológica. En la encuesta francesa más reciente se presentaron el 5.4% de hipersensibilidad perioperatoria, y en el NAP6 el 4.5%, con lo que informó una incidencia de 1:300 procedimientos, pero debido a la finalidad potencialmente benéfica del azul patente, la relación riesgo-beneficio está a favor del uso continuo.⁴

Medios de contraste yodados

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata a los medios de contraste yodados, son relativamente raras (1: 50,000 a 1: 200,000 procedimientos), sin embargo, estos eventos requieren reconocimiento temprano y conocimiento por parte del equipo de radiólogos en el período perioperatorio.²³

Se observan principalmente antes de la cirugía durante las investigaciones radiológicas, en situaciones de emergencia, o durante la anestesia fuera de la sala de operaciones. Las pruebas cutáneas son una herramienta útil en el diagnóstico de alergia al medio de contraste yodado, pero los datos sobre su valor predictivo positivo y/o negativo son insuficientes.²

Opioides y AINES

La hipersensibilidad perioperatoria mediada por IgE a opiáceos y opioides semisintéticos es rara y la mayoría de las reacciones es a la morfina, fosfato de codeína o meperidina, que resultan de una reacción no específica de activación de mastocitos. No hay evidencia de reactividad cruzada entre las diferentes subclases opioides: fenilpiperidinas (alfentanilo, fentanilo, remifentanilo, sufentanilo y meperidina), difenilheptanos (metadona y propoxifeno) y fenantrenos (morfina, codeína), sin embargo, se documenta reactividad cruzada entre morfina y codeína.⁴

Las reacciones perioperatorias a los AINES son raras.⁴ Sin embargo, se ha observado un uso creciente de agentes antiinflamatorios no esteroideos como parte de la analgesia multimodal postoperatoria. Esto ha llevado a un mayor número de reacciones de hipersensibilidad en el entorno perioperatorio, aunque en su mayoría no

mediadas por IgE. Dada la variedad de presentaciones clínicas de hipersensibilidad a los AINES (respiratoria, cutánea o anafilaxia; y reactores únicos o múltiples), algunos pacientes pueden requerir de prueba de provocación de medicamentos, para confirmar o refutar el diagnóstico. Sin embargo, para aquellos con presentaciones típicas (como reacción asmática, múltiples reacciones a múltiples AINES, o anafilaxia a un solo AINE), la prueba de provocación de medicamentos, se necesita principalmente para confirmar la tolerabilidad de compuestos alternativos, particularmente a inhibidores potentes o de ciclooxigenasa en respondedores únicos.²

Agentes anestésicos

El propofol es el anestésico intravenoso más utilizado, pero las reacciones son poco frecuentes, con una incidencia previamente estimada de 1:60,000 exposiciones. El propofol se usa para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general y es un sedante de uso común. Se comercializa como una emulsión que contiene aceite de soja, lecitina de huevo y glicerol. En años recientes se publicaron contraindicaciones en personas alérgicas a estos productos, sin embargo, hasta ahora no se ha encontrado ninguna conexión entre la alergia al propofol y la alergia al huevo, soya o cacahuete. La práctica actual de elegir alternativas al propofol en pacientes con este tipo de alergia alimentaria no tiene evidencia.²⁴

Productos sanguíneos

Las reacciones de hipersensibilidad perioperatorias, son raras, pueden ocurrir reacciones anafilácticas después de la transfusión de cualquier producto sanguíneo. Es probable que se observen en el entorno perioperatorio ya que la mitad de los productos sanguíneos transfundidos se administran en pacientes quirúrgicos. Reacciones leves como las reacciones tipo urticaria y el prurito generalizado son comunes, ocurren aproximadamente en el 1 a 3% de todas las transfusiones, mientras que las reacciones alérgicas graves ocurren en 1 de cada 50 000 transfusiones.²

Los pacientes pediátricos tuvieron un aumento general en la tasa de reacción en comparación con los adultos: 538 versus 252 por cada 100,000 transfusiones,

notablemente más altas para glóbulos rojos (577 vs. 278 por 100,000; $p < 0.001$) y plaquetas (833 vs. 358 por 100,000; $p < 0,001$). Las transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas fueron los componentes más asociados con cualquier tipo de reacción transfusional tanto en pediatría como en adultos.²⁵

Tres mecanismos han sido descritos: relacionado con el receptor, relacionado con el donante, y relacionados con la sangre. En las reacciones relacionadas con el receptor, los anticuerpos del receptor pueden reaccionar con un alérgeno contenido en el producto sanguíneo. Este suele ser el caso con anti-IgA en un paciente con deficiencia de IgA, o con moléculas libres o unidas a proteínas plasmáticas como los alérgenos alimentarios o farmacológicos transfundidos en un paciente previamente sensibilizado.²

En las reacciones relacionadas con el donante, el producto sanguíneo transfundido puede contener los anticuerpos o los linfocitos de un donante sensibilizado y desencadenará una reacción en el receptor si luego se expone al alérgeno.²

En las reacciones relacionadas con la sangre, el producto transfundido puede contener mediadores acumulados durante el almacenamiento que pueden desencadenar una reacción imitando la alergia. La evaluación de la reacción anafiláctica grave incluye pruebas de receptores para anticuerpos IgA y anti-IgA en casos de deficiencia de IgA.²

PRESENTACIÓN CLÍNICA

En el contexto clínico, las reacciones de hipersensibilidad perioperatoria, se basan en una combinación de síntomas, la gravedad, y el momento de la reacción, en relación con los posibles desencadenantes. Si bien es imposible identificar un mecanismo sin pruebas posteriores, las reacciones que potencialmente son mortales, tienen más probabilidad de estar mediado por IgE. La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad perioperatoria, ocurren durante la inducción anestésica, pero puede ocurrir durante cualquier fase del curso perioperatorio.⁴

Sistema de clasificación

El sistema de clasificación más utilizado está inspirado en una publicación temprana de Ring y Messmer para la descripción de las reacciones a los sustitutos de coloides. Se adaptó para el ambiente perioperatorio en la década de 1980 en Francia y se ha utilizado allí desde entonces. Se compone de 4 calificaciones basadas en la severidad de los síntomas. Las reacciones de grado I y II son leves a moderadas, pero las reacciones de grado III y IV son generalmente peligrosas para la vida y cumplen los criterios para anafilaxia. Este sistema de clasificación solo clasifica la gravedad, pero es muy operativo en la configuración clínica y, por lo tanto, avalado por los países directrices escandinavos, australianos y neozelandeses.⁴

GRADO	CARACTERÍSTICAS
I. Signos cutáneos o mucosos	- Eritema generalizado - Urticaria extensa - Con o sin angioedema
II. Signos moderados de varios sistemas de órganos	- Signos de piel o mucosas - ± hipotensión ± taquicardia - ± broncoespasmo - ± signos gastrointestinales
III. Signos que amenazan la vida de uno o más sistemas de órganos	- Colapso cardiovascular (hipotensión potencialmente mortal) - Taquicardia o bradicardia ± disritmia cardíaca - ± broncoespasmo - ± signos cutáneos o mucosos - ± signos gastrointestinales
IV.	- Paro circulatorio o respiratorio

Tabla 2. Clasificación de la gravedad clínica de la hipersensibilidad perioperatoria inmediata: escala de calificación Ring and Messmer modificada de cuatro grados.⁴

La presentación clínica es similar a cualquier otro cuadro de alergia, sin embargo, goza de ciertas características particulares. Tomando en cuenta el estado de inconsciencia

inducido en procedimientos de anestesia general, no existe la posibilidad de que el paciente pueda referir la presencia de síntomas prodrómicos (prurito, disnea, opresión torácica, malestar faríngeo), por lo cual la primera manifestación detectada es un signo avanzado de alergia (hipotensión, hipercapnia, disociación mecánica-ventilatoria o arritmias cardíacas).¹

Por lo anterior, las reacciones alérgicas reportadas en el transoperatorio (80%) normalmente son graves, mientras que las reacciones alérgicas en el posoperatorio (20%) tienden a ser leves. Los signos más comunes (70 a 80 %) en un cuadro de alergia perioperatoria tienden a ser las manifestaciones cutáneas como eritema, dermatosis urticariforme y angioedema, seguidas de las respiratorias (50%) como hipoxemia y disociación mecánico-ventilatoria y las alteraciones cardiovasculares, que pueden ser incluso la primera manifestación clínica de hipersensibilidad perioperatoria, como bradicardia, hipotensión o arritmias cardíacas.¹

Los signos y síntomas de la hipersensibilidad perioperatoria, varían desde síntomas leves en la piel hasta anafilaxia que amenaza la vida involucrando varios sistemas. El colapso cardiovascular aislado o paro cardíaco puede ser una característica de presentación, cuando la hipotensión ocurre inesperadamente, con o sin taquicardia, o no responde a los vasopresores, debe considerarse hipersensibilidad perioperatoria.⁴

Específicamente con los bloqueadores neuromusculares, de acuerdo a la NAP6, el broncoespasmo fue la presentación más común cuando se administró succinilcolina e hipotensión con atracurio. Considerando todos los casos, el tiempo de inicio fue <5 minutos en 66%, <10 minutos en 83%, <15 minutos en 88% y <30 minutos en 95% de los casos.¹⁶

En cuanto a la presentación clínica de anafilaxia, de acuerdo a recolección de datos del 6º Proyecto de Auditoría Nacional (NAP6) las primeras características clínicas fueron hipotensión (46%), broncoespasmo o presión alta en las vías respiratorias (18%), taquicardia (9.8%), cianosis o desaturación de oxígeno (4.7%), bradicardia (3%) y reducción o rastro de capnografía ausente (2,3%). Tres pacientes presentaron paro

cardíaco (1,2%). El broncoespasmo fue la presentación más frecuente en paciente con obesidad mórbida en comparación con otros pacientes y en asmáticos (bien controlados) (34%) en comparación con pacientes no asmáticos (15%).¹⁶

Los factores que han sido identificados a la gravedad clínica de la anafilaxia, incluyen lo siguientes: edad, relacionada con menor capacidad pulmonar, enfermedades previas, especialmente cardíacas o enfermedad respiratoria, mastocitosis sistémica o triptasa basal elevada.²⁶

El tratamiento actual, que puede alterar la respuesta del paciente, aumentando potencialmente la mortalidad de medicamentos como β -bloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, inhibidores de la monoaminooxidasa, antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la captación de serotonina.²⁶

La vía de administración, presentación inicial de la reacción (tal como colapso vascular o paro cardiorrespiratorio), velocidad del curso clínico (cuanto más rápida sea la evolución, más grave la reacción y mayor es el riesgo de un desenlace fatal) y el retraso en la administración de adrenalina en el caso de anafilaxia grave.²⁶

Alrededor del 90% de las reacciones de hipersensibilidad, ocurre repentinamente durante la fase de inducción después de la administración intravenosa del agente desencadenante (especialmente antibióticos, BN e hipnóticos). A veces, las reacciones pueden ocurrir con un período de latencia más tardío, dependiendo de varios factores.²⁶

- i. Agentes específicos, tales como colorantes y coloides.²⁶
- ii. Ruta de administración (cutánea, mucosa, intraperitoneal o subcutáneo), que retrasan la absorción de agentes tales como látex, clorhexidina o colas quirúrgicas.²⁶
- iii. Algunos procedimientos quirúrgicos, como procedimientos ginecológicos, debidos a la liberación de partículas de látex en el útero después de la inyección de oxitocina, y algunos procedimientos ortopédicos, después del lanzamiento del torniquete utilizado en cirugías con isquemia.²⁶

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico, por lo que deberá ser sospechado por el médico anesthesiólogo o el cirujano ante cualquier síntoma o signo cutáneo o respiratorio de aparición en el periodo transoperatorio y posoperatorio, mientras que el diagnóstico de anafilaxia deberá ser sospechado ante cualquier manifestación sistémica asociada (hipotensión refractaria a vasopresores, disociación ventilatoria, hipoxemia, broncoespasmo, bradicardia). El diagnóstico se basa en la combinación de la historia clínica, determinaciones in vitro realizadas durante la fase aguda de la reacción y pruebas realizadas una vez que la reacción se ha resuelto. Estas incluyen pruebas cutáneas, pruebas in vitro y, eventualmente, prueba de provocación de medicamentos.^{1,26}

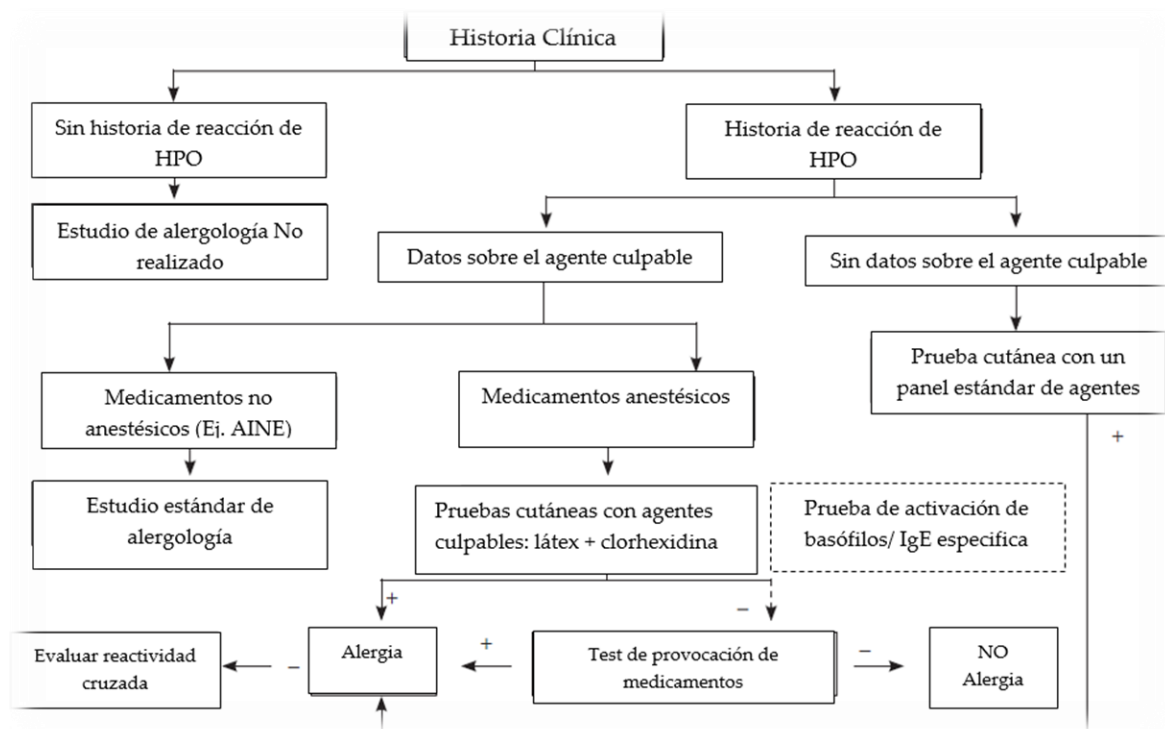


Figura 3. Algoritmo para diagnosticar reacciones de hipersensibilidad perioperatoria.²⁶

Los niños con hipersensibilidad perioperatoria, se abordan utilizando el mismo enfoque que los adultos. No existen datos específicos sobre la sensibilidad y especificidad de la prueba en este grupo de edad. En niños pequeños la prueba intradérmica, puede omitirse o realizarse después del tratamiento previo con lidocaína tópica, si la lidocaína no es un desencadenante sospechoso.⁴

Todas las reacciones con eritema o urticaria generalizada, incluso si es de grado 1, deben remitirse a la clínica de alergia. Las reacciones de grado 2-4, siempre deben ser referidas para investigación. Todas las exposiciones antes del inicio de la reacción pueden ser relevantes, es esencial la documentación completa e incluir líneas de tiempo relevantes. La documentación debe incluir registro anestésico, tablas de medicamentos (preoperatorios, trans y postoperatorios), notas del anesestesiólogo, detalles de cualquier exposición quirúrgica u otra exposición perioperatoria (desinfectantes, aerosoles / geles de anestesia local, tintes, cementos) y detalles de todos los procedimientos (por ejemplo, catéteres arteriales, venosos y sondas urinarias).⁴

La investigación debe incluir todas las exposiciones de medicamentos antes de la reacción, no sólo las causas de sospecha, ya que esto puede ser incorrecto. Medicamentos que han sido continuados o re-administrados, después de la recuperación de la reacción todavía se deben considerar para la prueba, debido al riesgo de posibles síntomas de enmascaramiento de la terapia refractaria o antialérgica.⁴

Historia clínica

La historia clínica es el primer paso para establecer un diagnóstico, es importante evaluar varios aspectos, signos y síntomas clínicos de la reacción; grado de gravedad; medicamentos administrados para tratar la reacción y el tiempo necesario para resolverla; historia personal de alergia, incluyendo atopia y alergia a otros medicamentos; factores de riesgo como la edad; enfermedades y tratamientos subyacentes, como β -bloqueantes e inhibidores de la ECA; y todos los medicamentos

posibles y agentes utilizados durante el período perioperatorio, junto con detalles en su secuencia temporal de administración.²⁶

Pruebas en piel

Las pruebas cutáneas son el enfoque diagnóstico inicial. La interpretación de los resultados depende de los síntomas clínicos. En la mayoría de los casos, la prueba de punción cutánea o SPT (por sus siglas en inglés “Skin Prick Test”) será seguido de una prueba intradérmica.^{4,26}

Se considera una prueba de punción cutánea positiva, cuando el diámetro medio de la roncha es mayor de 3 mm y rodeado de eritema (cuando el control salino es negativo). Una prueba intradérmica se considera positiva cuando hay un aumento mayor de 3 mm de la roncha inicial realizada por inyección del fármaco.²⁶

Las pruebas cutáneas deben realizarse dentro de las 4 a 6 semanas posteriores a la reacción, ya que la sensibilidad disminuye con el tiempo y por lo tanto se evitarán resultados falsos negativos. Las directrices británicas han sugerido que las investigaciones pueden tener lugar inmediatamente después del evento. Sin embargo, los resultados negativos de la prueba cutánea antes de las 4 semanas posteriores al evento pueden no excluir la alergia y puede ser necesario volver a realizar la prueba.^{4,26}

Se realizan en el antebrazo con controles negativos y positivos. Los resultados se leen después de 15-20 minutos y si se observa una roncha ≥ 3 mm es considerado positivo. Cuando la prueba cutánea es negativo o no concluyente, la prueba intradérmica, se realiza en el lado contrario del antebrazo o en la espalda.^{4,26}

Como los pacientes con reacción de hipersensibilidad se consideran de alto riesgo, la mayoría de las guías recomiendan realizar pruebas cutáneas a la concentración no irritativa e intradérmicas usando 2 a 3 diluciones con intervalos de 20 minutos. Si la prueba cutánea es claramente positiva, debe evitarse la intradérmica, especialmente en pacientes de alto riesgo.⁴

Las pruebas cutáneas con BN se consideran altamente sensibles (>95%) y específicas (96-98%), con látex muestran una alta sensibilidad y especificidad (93% y 100%, respectivamente) y con clorhexidina también es altamente sensible y específica (95% y 97% respectivamente). Sin embargo, con los antibióticos a excepción de los betalactámicos, en el que se estima que la sensibilidad es del 70%, la sensibilidad y especificidad no están bien establecidas.¹⁹

Pruebas in vitro

Las pruebas in vitro incluyen triptasa sérica, IgE específica, prueba de activación de basófilos (BAT, por sus siglas en inglés) o pruebas de liberación de histamina. Generalmente todas las pruebas anteriores, muestran una alta especificidad.⁴

Triptasa sérica

La triptasa es producida por mastocitos y basófilos, aunque los mastocitos contienen aproximadamente 500 veces más que los basófilos.^{27,28} Las funciones biológicas de la triptasa no se han definido completamente. Debido a que la triptasa es relativamente específica para los mastocitos, los niveles de triptasa muy elevados en suero o plasma en comparación con un nivel basal indican la participación de estas células en eventos clínicos.²⁹

En un estudio se investigó la utilidad de la triptasa, como biomarcador clínico, para diferenciar la anafilaxia de otras causas de enfermedad, se observaron características óptimas de la prueba (sensibilidad: 72% [IC del 95%] y especificidad: 72% [IC del 95%]) cuando las concentraciones máximas de triptasa eran > 11,4 ng / ml y / o delta-triptasa \geq 2,0 ng / ml. Para los pacientes hipotensos, el pico de triptasa > 11,4 ng / ml mejoró las características de la prueba (sensibilidad: 85% [IC 95%] y especificidad: 92% [IC 95%: 85, 97]); el uso de delta-triptasa redujo la especificidad de la prueba.⁶²

La triptasa de mastocitos existe en dos tipos (alfa y beta), los cuales tienen formas maduras e inmaduras:

Una parte de la forma inmadura, también conocida como protriptasa, es secretada espontáneamente por mastocitos no estimulados.³⁰

Específicamente, la alfa-protriptasa y la beta-protriptasa representan la gran mayoría de la triptasa detectada en suero o plasma no anafiláctico. La triptasa total mide la forma madura. Se desconoce cualquier función de las triptasas inmaduras, además de servir como precursoras de las enzimas maduras.³¹

Existen diferencias genéticas en los genes de la triptasa que tienen efectos leves sobre la triptasa total, pero se han incorporado al rango normal de laboratorio. Los genes de las alfa y beta triptasas humanas residen en el cromosoma 16. Los seres humanos normalmente tienen cuatro genes de triptasa funcionales (dos de cada padre).³²

Se han desarrollado y aplicado clínicamente dos inmunoensayos para triptasa: un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) para la triptasa "total" está disponible comercialmente como "triptasa ImmunoCAP" a través de muchos laboratorios comerciales.²⁶ Este ensayo detecta todas las formas de alfa y beta triptasas (maduras y pro) en combinación y ha sido aprobado por la Organización Mundial de la Salud y la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. Para su uso en el diagnóstico de anafilaxia sistémica.^{33,34}

Un ELISA para triptasa madura (alfa y beta) se realiza solo en el laboratorio del autor en la Virginia Commonwealth University (Richmond, Virginia).²⁷ Además de la triptasa madura, este laboratorio también mide rutinariamente la triptasa total por ImmunoCAP en cada muestra proporcionada y monitorea la presencia de anticuerpos heterófilos.

33,34

En cuanto a la recolección de muestras, lo ideal es obtener suero o plasma para triptasa dentro de la primera hora a tres horas después de la anafilaxia. Las mediciones de triptasa en suero y plasma son similares. Se debe recolectar una muestra adicional al menos 24 horas después de que se hayan resuelto todos los signos y síntomas para que sirva como muestra de referencia para la comparación. El suero o plasma congelado obtenido antes del evento también se puede utilizar como basal y, a

menudo, está disponible para pacientes hospitalizados. La triptasa es estable en suero congelado durante al menos un año.³⁵

El laboratorio normalmente requiere 1 ml de suero (tubo con tapa roja) o plasma (heparina, citrato o ácido etilendiaminotetraacético [EDTA]) La muestra debe almacenarse y enviarse congelada de manera óptima por mensajería durante la noche, aunque la enzima parece ser inmunológicamente estable si se refrigera durante más de una semana. Las muestras que se dejan a temperatura ambiente durante más de uno o dos días pueden producir valores falsamente bajos.³⁶

Para las muestras post mortem, se recomienda la recolección de la arteria o vena femoral en lugar del corazón para minimizar la contribución de la triptasa liberada específicamente de los mastocitos en el tejido cardíaco en desintegración o traumatizado.³⁶

El nivel basal total de triptasa varía de 1 a 11.4 ng/mL con un promedio de 3 a 5 ng/ml. En los lactantes menores de 6 meses, las concentraciones basales normales de triptasa total son más altas que en los lactantes mayores, los niños y los adultos.^{37, 38}

El fabricante recomienda el límite superior de 11,4 ng / ml, aunque las elevaciones agudas desde el valor inicial dentro del rango normal también pueden ser clínicamente relevante. El nivel de triptasa total basal de una persona muestra poca variación con el tiempo. El principal determinante de ese nivel es genético, no ambiental. Los niveles séricos basales de triptasa normalmente son indetectables (<1 ng / ml) en individuos sanos que no han experimentado anafilaxia en las horas anteriores.^{37,38}

Los niveles de triptasa en suero o plasma comienzan a aumentar tan pronto como 5 minutos después del inicio clínico de la anafilaxia, alcanzando niveles máximos entre 30 y 90 minutos, y luego disminuyen con una vida media de aproximadamente 2 horas. Las elevaciones pueden variar desde levemente elevadas hasta niveles > 100 ng / ml. Se han registrado elevaciones dramáticas después de un choque anafiláctico inducido por medicamentos. El aumento de la triptasa se correlaciona mejor con la magnitud de

la hipotensión durante el episodio anafiláctico y no tan bien con los signos o síntomas cutáneos, respiratorios o gastrointestinales.³⁹

Un aumento en los niveles de triptasa total por encima de la basal puede ser más sensible que un solo nivel de triptasa madura.⁴⁰ Se sugiere que la elevación mínima del nivel de triptasa total en agudo, se considera clínicamente significativa cuando es $\geq (2 + 1.2 \times \text{niveles de triptasa basales})$ en unidades de ng/ml o mcg/litro, incluso cuando el nivel de triptasa aguda este en el rango normal. ⁴¹

Las mediciones seriadas de triptasa total en suero o plasma durante varias horas pueden aumentar la sensibilidad y la especificidad de las pruebas. ⁴²

Un aumento en los niveles de triptasa total por encima de la línea de base puede ser más sensible que una sola medición. En adultos con reacciones alérgicas inducidas por veneno, un aumento de la triptasa de $\geq 2,0$ mcg / L fue un 73% sensible y un 98% específico para la anafilaxia. Se debe tener en cuenta que, en la mayoría de los casos, la triptasa inicial del paciente no se conoce y debe establecerse después de que todos los síntomas se hayan resuelto y el paciente se encuentre en su estado de salud habitual. Al igual que con todas las pruebas de laboratorio, las características de rendimiento de la prueba [sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN)] variarán con la población de pacientes debido a las diferencias en la probabilidad previa a la prueba y el método de interpretación de los datos.⁴³

Histamina en plasma

La histamina es una amina biogénica producida y almacenada principalmente en mastocitos humanos y basófilos, que producen cantidades comparables de histamina. Cualquier elevación de la histamina en plasma u orina es compatible con anafilaxia, aunque los niveles normales no excluyen el diagnóstico. Idealmente, el nivel agudo debe compararse con un nivel de referencia.⁴⁴

Las elevaciones de histamina se correlacionan bien con la gravedad clínica de la anafilaxia. Aunque los niveles de histamina en muestras de plasma recogidas correctamente tienen una mayor sensibilidad que la triptasa, la vida media plasmática corta de la histamina y las dificultades para manipular la muestra suelen limitar la utilidad de esta medición en el entorno clínico.⁴⁵

Los niveles normales de histamina en plasma son <617 pg/ml (<5,6 nM, Mayo Clinic Laboratory). Se debe usar plasma, en lugar de suero, para evitar la liberación artificial de histamina de los basófilos que puede ocurrir durante la coagulación. La muestra de sangre debe recolectarse a través de una aguja de calibre 20 o más grande y extraerse manualmente bajo presión suave en una jeringa que contenga citrato o ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Extraer sangre a través de una aguja de calibre estrecho al vacío también puede provocar la activación o rotura de los basófilos ex vivo y elevar falsamente los niveles de histamina. La sangre anticoagulada recolectada debe colocarse en hielo y centrifugar para separar el plasma de las células lo antes posible y luego congelarse hasta que esté lista para ser analizada.⁴⁶

Prueba de IgE específica (sIgE)

La presencia de IgE específica de alérgeno se interpreta correctamente como evidencia de que el paciente está sensibilizado a ese alérgeno y puede reaccionar ante la exposición. Por lo tanto, este tipo de pruebas está indicado en términos generales cuando el médico está evaluando la probabilidad de que las reacciones o síntomas de un paciente se deban a la exposición a un alérgeno específico. Las pruebas in vitro están indicadas ocasionalmente para confirmar pruebas cutáneas negativas.⁴⁷

La sensibilidad y especificidad de los inmunoensayos varían según el sistema que se utilice y la calidad del alérgeno. En general, la sensibilidad varía del 60 al 95% y la especificidad del 30 al 95%.^{48,49} En ocasiones, los pacientes que reaccionan a un alérgeno pueden no tener ninguna IgE específica de alérgeno que sea detectable con las pruebas de rutina. En comparación, las pruebas cutáneas generalmente tienen una

alta sensibilidad y especificidad (> 85%) cuando se utilizan extractos inhalantes estandarizados con alta potencia.^{50,51}

Prueba de activación de basófilos (BAT)

La prueba de activación de basófilos (BAT, por sus siglas en inglés) es un método *in vitro* para analizar efectos de los basófilos con alérgenos potenciales. Esta prueba no se utiliza ampliamente, aunque su aplicación está creciendo en la literatura médica como ayuda en el diagnóstico de alergia y anafilaxia. La metodología implica citometría de flujo de células sanguíneas después de mezclarlas con alérgenos potenciales y marcar con anticuerpos monoclonales para basófilos totales (CCR3, CD123 o IgE) y para basófilos activados (CD63 o CD203c). El BAT se realizó en 14 sujetos con anafilaxia perioperatoria, y los resultados indicaron que el BAT era específico, pero no muy sensible y podría usarse para complementar los resultados de pruebas cutáneas no concluyentes. Esta prueba generalmente no está disponible comercialmente, pero esto puede cambiar en el futuro.⁵²

Prueba de provocación con fármaco o DPT (por sus siglas en inglés, Drug provocation test)

La prueba de provocación con fármaco se consideran el *estándar de oro* para diagnóstico de hipersensibilidad a medicamentos y consiste en la administración de dosis crecientes del fármaco a intervalos de 30 minutos en un ensayo ciego y controlado con placebo, hasta que se alcanza la dosis terapéutica u ocurra una reacción.²⁶

Cuando se investigan grupos de fármacos en los que es poco probable que el mecanismo esté mediado por IgE, por ejemplo, opiáceos o AINES. Esta prueba puede ser la única confiable. Un inconveniente importante es el riesgo de inducir anafilaxia, lo que hace que la prueba en reacciones de hipersensibilidad sea de alto riesgo.⁴

En casos de pruebas negativas en pacientes con una alta sospecha clínica de hipersensibilidad perioperatoria y una elevación significativa de la triptasa sérica, es

necesario reevaluar todo el caso. Cuando se identifica un desencadenante, las investigaciones planificadas aún deben completarse debido al riesgo de más de un desencadenante que haya contribuido a la reacción. Cuando una sustancia tiene sensibilidad cruzada, debe ser investigada. Para los bloqueadores neuromusculares, se deben probar todos los disponibles y se deben identificar antibióticos, AINES, anestésicos locales y al menos una alternativa segura.⁴

Los antihistamínicos se deben suspender 5 días antes de las pruebas in vivo. Esteroides a altas dosis y los medicamentos con efectos antihistaminérgicos, como los antidepresivos y los antipsicóticos, solo deben ser pausados si los especialistas lo consideran clínicamente seguro.⁴

Diagnóstico diferencial

Existen varios diagnósticos diferenciales de hipersensibilidad perioperatoria, principalmente relacionados con anestesia y / o manejo quirúrgico. Estas reacciones suelen implicar un solo órgano en ausencia de elevación en triptasa, por ejemplo, broncoespasmo causado por asma mal controlado o hipotensión aislada durante un sangrado no controlado. La participación temprana de un anestesiólogo durante la investigación puede ser muy útil para identificar un diagnóstico diferencial, evitando una investigación innecesaria.⁴

Hipotensión aislada sin aumento de triptasa	<ul style="list-style-type: none"> - Sobredosis relativa de agentes anestésicos - Efecto vasodilatador del bloqueo neuroaxial - Síndrome de implantación de cemento óseo - Embolia de líquido amniótico - Embolia pulmonar - Tratamientos con antidepresivos tricíclicos - Sangrado incontrolado - Otros tipos de choque
Broncoespasmo aislado sin aumento de triptasa	<ul style="list-style-type: none"> - Asma no diagnosticada y/o no controlada / EPOC - Hiperreactividad de las vías respiratorias (factores predisponentes como el asma, fumar o infección viral) - Profundidad inadecuada de la anestesia - Malposición del tubo endotraqueal - Aspiración

Angioedema aislado o angioedema faríngeo / laríngeo sin aumento de triptasa	<ul style="list-style-type: none"> - Hinchazón / edema de tejidos blandos debido a la manipulación de las vías respiratorias durante la inserción de la máscara laríngea o el manejo de la intubación difícil. - Angioedema provocado por el inhibidor de la ECA (aparición 1 a 8 h después de la cirugía) - Angioedema hereditario o adquirido
Síntomas aislados de la piel o síntomas combinados de la piel, hipotensión. y taquicardia sin aumento de triptasa	<ul style="list-style-type: none"> - Liberación inespecífica de histamina - Exacerbación de la urticaria crónica / angioedema existente. - Sobredosis relativa de oxitocina - Síndrome de tracción mesentérica
Otros	<ul style="list-style-type: none"> - Trastornos de los mastocitos clonales o no clonales.

Tabla 3. Diagnósticos diferenciales de reacciones de hipersensibilidad no alérgicos al perioperatorio.⁴

PREVENCIÓN (PREMEDICACIÓN)

Las guías británicas sugieren que no hay evidencia de premedicación con antihistamínicos o esteroides, las guías escandinavas, estadounidenses y francesas establecen que la premedicación con los antihistamínicos o los esteroides tienen pocas probabilidades de prevenir los eventos mediados por IgE, las guías sugieren la premedicación principalmente para reacciones no específicas.⁴

La premedicación con antihistamínicos H1, junto con una inyección lenta de dosis de medicamentos, pueden reducir y /o prevenir las reacciones leves causadas por la liberación inespecífica de histamina de mastocitos y basófilos, inducidos por agentes liberadores de histamina, por ejemplo, opioides, bloqueadores neuromusculares, vancomicina, tiopental. En este contexto, los antihistamínicos orales H1 se pueden usar como premedicación durante 2-3 días antes de la anestesia para asegurar un bloqueo efectivo de los receptores de histamina.⁴

Desensibilización

La desensibilización farmacológica se define como la inducción de un efecto temporal, de falta de respuesta clínica o tolerancia a un compuesto responsable de una reacción

de hipersensibilidad. La posibilidad de desensibilización siempre debe considerarse cuando el fármaco es esencial y cuando tampoco existen alternativas o son insatisfactorias, como en el caso de sulfonamidas en pacientes infectados por el VIH, alergia a quinolonas en algunos pacientes con fibrosis quística, infecciones grave con alergia a b-lactámicos, medicamentos antituberculosos, alergia a la vacuna antitetánica, hemocromatosis con alergia a la desferoxamina, agentes quimioterapéuticos contra neoplasias, anticuerpos monoclonales utilizados en padecimientos hematológico, así como hipersensibilidad a los AINES.⁷

Medidas específicas para reducir el riesgo de hipersensibilidad perioperatoria

Varias directrices y el grupo detrás del proyecto NAP6, que el enfoque más seguro para el manejo de la anestesia futura en un paciente que sufrió anafilaxia perioperatoria es evitar el agente culpable.⁵³ Por lo tanto, se debe hacer todo lo posible para identificar el desencadenante responsable, de modo que el paciente no se limite a recibir múltiples agentes de segunda línea. Desafortunadamente, incluso una evaluación muy completa puede no revelar evidencia de alergia a un agente específico. En estos casos, el manejo futuro implica evitar los agentes de alto riesgo y adherirse a las precauciones generales. En otras evaluaciones, se puede obtener un resultado positivo de la prueba cutánea para más de un agente, lo que aumenta la posibilidad de que uno o más resultados sean falsos positivos con respecto a la causalidad. Esta es una preocupación particular con los agentes bloqueadores neuromusculares u opioides.¹⁶

Para cualquier paciente con antecedentes de anafilaxia perioperatoria, existen varias precauciones generales que deben aplicarse a los procedimientos futuros que requieran anestesia. Una encuesta nacional de 2018 en el Reino Unido encontró que el riesgo de anafilaxia perioperatoria grave aumenta con la obesidad, la terapia con betabloqueantes, la terapia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y una mayor disfunción fisiológica preoperatoria según la definición de la Sociedad Americana de Anestesiología.¹⁶

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las estimaciones de la incidencia de hipersensibilidad perioperatoria, están influenciadas por la heterogeneidad de los estudios y por diferencias en terminología, práctica local y uso de medicamentos. En México no existen reportes sobre la incidencia o prevalencia de las reacciones de hipersensibilidad perioperatoria, sin embargo, de acuerdo a la incidencia general de reacciones de hipersensibilidad inmediata de todos los mecanismos parece ser similar entre países, variando de 1 en cada 1250 a 10 000 procedimientos anestésicos. Las reacciones alérgicas representan al menos el 60% de todas las reacciones de hipersensibilidad observado dentro del período perioperatorio.²

La incidencia de anafilaxia perioperatoria se ha estimado entre 1 en 1250 y 18,600, y anafilaxia perioperatoria contribuye a 9% de las muertes relacionadas con la anestesia basadas en varios estudios.¹⁸ La tasa de incidencia de anafilaxia durante la anestesia varía conforme a cada población y país, por ejemplo, se ha registrado 1:2000 a 1:20 000 de prevalencia mundial, 1:3500 en Canadá, 1:6000 en Noruega, 1:10 000 a 1:20 000 en Australia y 1:34 000 en Estados Unidos.¹

Se realizó un análisis retrospectivo de los datos de la muestra nacional de pacientes hospitalizados (NIS) de 2005 a 2014. El NIS es parte del Healthcare Cost and Utilization Project, que es la colección más grande de bases de datos longitudinales de atención hospitalaria en los Estados Unidos. En el NIS se registraron 35,647,347 cirugías y procedimientos, y se identificaron 5458 (0.015%) casos de anafilaxia perioperatoria. La incidencia fue de 15.3 casos por 100,000 procedimientos.⁵⁴

En comparación con los controles de dicho análisis, los casos de anafilaxia perioperatoria, tuvieron una mayor mortalidad (3.4% vs 1.4%; $p < 0,001$), la mediana de la estancia hospitalaria (5 frente vs 3 días; $p < 0,001$) y la mediana del costo hospitalario (\$ 45,155 vs \$ 24,734; $p < 0,001$). El grupo de edad entre 18 y 34 años (odds ratio [OR], 1.34; intervalo de confianza [IC] 95%, 1.13-1.58; $p < 0,001$) y sexo

femenino (OR, 1,40; IC 95%, 1,31-1,49; P <0,001) se asociaron con una mayor probabilidad de anafilaxia perioperatoria.⁵⁴

Los procedimientos que incrementan el riesgo de anafilaxia perioperatoria son los siguientes: trasplantes (OR, 3,35; IC del 95%, 2,59-4,34; P <0,001), hematológicos (OR, 1,63; IC del 95%, 1,30-2,05; p <0,001), vasculares (OR, 1,49; IC del 95%, 1,30-1,67; p <0,001) y cardíacos (OR, 1,47; IC del 95%, 1,30-1,67; P <0,001). Así como varias comorbilidades, incluida la enfermedad pulmonar crónica (OR, 1,41; IC del 95%, 1,31-1,51; P <0,001).⁵⁴

El entorno perioperatorio representa una situación única, la cual tiene el potencial de producir una variedad de reacciones adversas predecibles e impredecibles, desde la imposibilidad de prevenir el riesgo de sensibilización con agentes utilizados, lo que lleva a la dificultad de determinar el medicamento o agente desencadenante debido a la administración múltiple y simultánea de sustancias, asimismo se suma el difícil reconocimiento de la presentación clínica por ser esta heterogénea, y la falta de un diagnóstico estandarizado.

En un país en vías de desarrollo como México, es necesario conocer la tasa de incidencia, morbilidad y mortalidad de estas reacciones de hipersensibilidad, ya que, de acuerdo a la estadística de otros centros de salud europeos, esta problemática tiene un gran impacto médico y económico.

Sin embargo, a pesar de ser un gran problema en la salud pública, no se conoce el impacto que tiene en los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, ni la afección y repercusión económica que conllevan las reacciones de hipersensibilidad, al tener que utilizar medicamentos para revertir los efectos, la utilización de insumos para el soporte ventilatorio vital, así como el incremento en los días de estancia hospitalaria del paciente al presentar complicaciones perioperatorias.

Por lo anterior es indispensable el estudio de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad perioperatoria, así mismo descifrar los factores de riesgo para el desarrollo de las mismas, con el objetivo de poder implementar medidas preventivas,

diagnósticas y terapéuticas a fin de lograr recuperación la salud del paciente de manera integral.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los agentes asociados a reacciones de hipersensibilidad perioperatoria en pacientes pediátricos en el periodo de mayo de 2020 a abril de 2021 de un centro de tercer nivel de atención?

5. JUSTIFICACIÓN

Debido al impacto que tienen las reacciones de hipersensibilidad perioperatoria, en el paciente así como en el sector salud, es importante determinar en un trabajo multidisciplinario entre alergólogos-inmunólogos y anestesiólogos, la incidencia, prevalencia y la mortalidad de las mismas, igualmente determinarla por género y por grupo etario , así como discernir el momento mayormente involucrado en el procedimiento quirúrgico, la misma importancia tiene conocer los factores de riesgo más frecuentes en nuestra población, así como los principales agentes desencadenantes o responsables.

Al ser un centro pediátrico de tercer nivel y centro de referencia nacional, puede haber diferencias estadísticamente significativas con respecto a la incidencia, prevalencia, y agentes desencadenantes o responsables de las reacciones de hipersensibilidad perioperatoria, con respecto a otros estudios.

La presentación de reacciones de hipersensibilidad en el perioperatorio, son un problema frecuente en la práctica clínica diaria y tiene un impacto considerable en el bienestar del paciente, por lo que de lo anterior deriva la importancia de identificar los agentes responsables. Lo que en un futuro nos permitirá evitar medicamentos con alta incidencia de causar reacciones y ofrecer medicamentos alternativos y otras formas apropiadas de llevar a cabo los procedimientos quirúrgicos, sin exponer la vida del paciente; así mismo nos permitirá disminuir el tiempo de hospitalización, eliminado gastos innecesarios tanto para el paciente como para las instituciones sanitarias.

A pesar de que nuestro estudio pudiese estar sesgado por el tipo de población medida, al ser particularmente diferente a otros centros de segundo nivel, por dar atención a pacientes con características particulares como la exposición repetida a procedimientos quirúrgicos y por lo tanto a la sensibilización al látex, se cuenta con la infraestructura necesaria para analizar y determinar reacciones de hipersensibilidad perioperatoria ocasionadas por algún agente en específico.

Todo lo anterior con el objetivo de aportar conocimientos que nos permitan la creación de protocolos y consensos de prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz, dirigidos específicamente a la población mexicana y que sirva de base fundamental para nuevos estudios, razón por la que es de gran importancia estudiar ampliamente este campo clínico.

6. HIPÓTESIS

Existen agentes asociados a reacciones de hipersensibilidad perioperatoria, en un centro de tercer nivel de atención, en el periodo de mayo 2020 a abril 2021.

7. OBJETIVO

Primario:

- Identificar agentes asociados a una reacción de hipersensibilidad perioperatoria, en un centro de tercer nivel de atención, en el periodo de mayo 2020 a abril 2021.

Específicos:

- Conocer la incidencia de reacciones de hipersensibilidad en el perioperatorio, en un centro de tercer nivel de atención.

- Describir las características de la población que presentó reacciones de hipersensibilidad perioperatoria: edad y sexo.
- Identificar factores de riesgo asociados a la aparición de reacciones de hipersensibilidad perioperatoria.
- Caracterizar si la reacción de hipersensibilidad perioperatoria es mediada o no inmunológicamente.

8. MÉTODOS

- a. Diseño: observacional, transversal, prolectivo.
- b. Población y muestra.
 - Universo: pacientes del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, de 0 a 18 años de edad, sometidos a un procedimiento quirúrgico, en el periodo de mayo 2020 a abril de 2021.
 - Población: pacientes del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, de 0 a 18 años de edad, sometidos a un procedimiento quirúrgico en quirófano central, que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad perioperatoria durante un procedimiento con anestesia general con intubación o anestesia regional con sedación en cualquier momento durante la inducción, mantenimiento o recuperación postanestésica.
 - Tamaño de muestra: por ser la hipersensibilidad perioperatoria una entidad reportada en otros estudios como poco frecuente, se incluyeron a todos los pacientes

que cumplieron con los criterios de inclusión, formando una muestra de cuatro individuos.

- Tipo de muestreo: por conveniencia.
- Método de asignación: pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico en el periodo de mayo 2020 a abril 2021, que cumplan los criterios de inclusión.

c. Criterios de selección del estudio

- Criterios de inclusión:

- Pacientes de 0 a 18 años.
- Pacientes que sean sometidos a algún procedimiento quirúrgico que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad perioperatoria durante un procedimiento con anestesia general con intubación o anestesia regional con sedación en cualquier momento durante la inducción, mantenimiento o recuperación postanestésica, durante el periodo de mayo 2020 a abril 2021.

- Criterios de exclusión:

- Pacientes a los que se les realizó algún procedimiento quirúrgico, fuera del quirófano central.
- Pacientes que se sometieron a procedimiento quirúrgico con anestesia regional sin sedación.

d. Material aplicado

Se utilizó un sistema de puntuación clínica de sospecha de reacciones de hipersensibilidad perioperatoria inmediata. Dicho sistema se divide en 5 categorías:

cardiovascular, respiratorio, piel/mucosas, combinaciones y tiempos. Los puntos que se otorgan son positivos y negativos. La puntuación clínica general es la suma de las puntuaciones netas de todas las categorías. Para una puntuación de uno de los tres sistemas de órganos, cardiovascular (CVS), respiratorio (RS), dérmico/mucoso (D/M), y para contribuir a una puntuación combinada, la puntuación neta para este sistema debe ser >2. El puntaje neto es la suma de puntajes para características positivas menos la suma de puntajes para factores de confusión o negativos.

9. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis bivariado mediante el uso de medidas de tendencia central y dispersión tales como media, mediana, moda, mínimo, máximo y porcentajes, análisis bivariado para la comparación entre grupos y para identificar factores de riesgo mediante Chi cuadrada.

10. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Categoría	Escala de medición	Característica a medir
Edad	Número de años del individuo.	Años transcurridos desde el nacimiento hasta el momento de la inclusión en el estudio.	Cuantitativa	Continua	Años
Género	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Género del paciente de acuerdo al fenotipo de nacimiento	Cualitativo	Nominal dicotómica	Mujer Hombre
Cirugía	Procedimiento realizado en el quirófano, que comporte la incisión, la manipulación y/o la sutura de un	Procedimiento médico realizado dentro de un quirófano.	Cualitativo	Dicotómica	Mayor Menor

	tejido, y que generalmente requiere anestesia				
Anestesia	Acto médico controlado en el que se usan fármacos para bloquear la sensibilidad táctil y dolorosa de un paciente	Administración de medicamento en el entorno perioperatorio con el objetivo de sedar y dar analgesia	Cualitativo	Dicotómica	General Local
Reacción de hipersensibilidad	Reacción inmunitaria exagerada que produce un cuadro patológico causando trastornos y a veces, la muerte súbita.	Reacción inmune patológica o perjudicial	Cualitativo	Dicotómica	Presente Ausente
Reacción de hipersensibilidad perioperatoria	Respuesta inmunológica exagerada mediada o no por IgE, presentada en el entorno perioperatorio (pre, trans o posquirúrgico), secundaria al desafío de una antígeno, capaz de causar daño tisular o enfermedad.	Reacción inmune patológica o perjudicial, presentada en el entorno perioperatorio (pre, trans o posquirúrgico).	Cualitativo	Dicotómica	Presente Ausente
Anafilaxia	Reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica severa, amenazante de la vida.	Reacción sistémica caracterizada por edema en muchos tejidos, incluyendo la laringe, acompañada de una caída en	Cualitativo	Dicotómica	Presente Ausente

		presión arterial y broncoconstricción			
Hipotensión	Presión arterial baja	Tensión arterial por debajo del percentil 50 por edad, de acuerdo a la AHA.	Cuantitativo	Continua	mmHg
Frecuencia cardíaca	Descenso de la frecuencia cardíaca normal o incremento de la frecuencia cardíaca.	Frecuencia cardíaca menor a 60 latidos por minuto o mayor a 120 latidos por minuto.	Cuantitativo	Continua	Latidos por minuto (L/min)
Broncoespasmo	Estrechamiento de la luz bronquial como consecuencia de la contracción de la musculatura de los bronquios, lo que causa dificultades al respirar	Presencia de dificultad para respirar con presencia de sibilancias, disnea, dolor en el tórax o tos.	Cualitativo	Nominal	Presente Ausente
Cianosis	Aumento de la concentración de hemoglobina desoxigenada en la sangre capilar (>5 g/dl)	Coloración azul o lívida de la piel y de las mucosas que se produce a causa de una oxigenación deficiente de la sangre,	Cualitativo	Nominal	Presente Ausente
Saturación de O2	Nivel de oxigenación de la sangre.	Indica la cantidad en % de un gas en un líquido.	Cuantitativo	Continua	Porcentaje
Angioedema	Aumento de la permeabilidad de los capilares mucosos, submucosos y vénulas poscapilares, con la	Edema de piel o mucosas, incluidas las de los tractos respiratorio y gastrointestinal, de carácter autolimitado	Cualitativo	Nominal	Presente Ausente

	consiguiente extravasación del plasma				
Urticaria	Lesiones cutáneas edematosas, de contornos delimitados y con un halo eritematoso, generalmente evanescentes y cambiantes.	Habón que puede aparecer en cualquier parte del cuerpo	Cualitativo	Nominal	Presente Ausente
Arritmia	Alteración del ritmo cardíaco	Alteraciones de la secuencia de contracciones y relajaciones del corazón representado en un EKG	Cualitativo	Nominal	Presente Ausente
Eritema	Trastorno de la piel	Enrojecimiento de la piel debido al aumento de la sangre contenida en los capilares	Cualitativo	Nominal	Presente Ausente

11. RESULTADOS DEL ESTUDIO

En este estudio se incluyeron un total de 1649 pacientes, de 0 a 18 años de edad, sometidos a procedimientos quirúrgicos (mayores y menores), en quirófano central, durante el periodo de mayo de 2020 a abril de 2021, de los cuales 727 eran del sexo femenino (44%) y 922 del sexo masculino (55.9%), en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

Se reportaron cuatro pacientes con sospecha clínica de reacción de hipersensibilidad perioperatoria inmediata, de acuerdo al sistema de puntuación clínica, lo que equivale al 0.24% de la población total medida.

Paciente 1.

Masculino de 6.6 años, sin antecedentes heredofamiliares, sin antecedentes personales no patológicos, inmunizaciones incompletas, no muestra cartilla nacional de vacunación. Conocido en nuestro centro de tercer nivel con los siguientes diagnósticos: hidronefrosis grado IV derecho, grado III izquierda (15.01.2019); exploración ureteropielica bilateral, pieloplastia desmembrada bilateral y colocación de catéter doble J bilateral (20.03.2019), retiro de catéter doble J bilateral (22.07.2019), uretrocistoscopia, pielografía ascendente, dilatación con balón de la unión ureteropielica derecha, colocación de catéter doble J derecho (20.12.2019).

Paciente ingresa programado el día 26.10.2020 para uretrocistoscopia, pielografía ascendente derecha, pieloplastia desmembrada laparoscópica y retiro de catéter doble J. Inicia padecimiento actual a los 30 minutos posteriores del inicio de la cirugía, presenta síntomas respiratorios (broncoespasmo grave y taquipnea) y cardiovasculares (bradicardia e hipotensión). Por lo que se inicia manejo con esteroide intravenoso, antihistamínico y dos dosis de adrenalina, sin embargo, al persistir con síntomas cardiovasculares (hipotensión) se inicia infusión de adrenalina requerida por 12 horas posteriores al inicio del evento, con lo que finalmente tuvo mejoría clínica, sin complicaciones.

De acuerdo al sistema de puntuación clínica, este paciente obtuvo un puntaje neto de 6. Por lo anterior se sospechó de alergia al látex, ya que la reacción inicial, se inició posterior al contacto directo con guantes de látex sobre región facial, sin embargo, al persistir sin mejoría clínica posterior al uso de dos dosis de adrenalina, se catalogó como choque anafiláctico refractario.

El paciente fue valorado por inmunología y alergología, se indicaron las medidas terapéuticas en caso de otra reacción anafiláctica, y se citó a la consulta externa de alergia, para abordaje de anafilaxia al látex, sin embargo, por presencia de pandemia por SARS COV 2, dicho paciente perdió seguimiento.

Paciente 2.

Femenino de 11.1 años, sin antecedentes heredofamiliares, sin antecedentes personales no patológicos, inmunizaciones completas, no muestra cartilla nacional de vacunación, Conocida en nuestro centro de tercer nivel con los siguientes diagnósticos: atresia de vías biliares, porto entero anastomosis de Kasai a los 86 días de vida, trasplante hepático de donador vivo relacionado (16.05.2016), estenosis cavoatrial de la vena suprahepática, colocación de Stent, angioplastia y dilatación de vena suprahepática, sangrado de tubo digestivo alto.

Paciente ingresa programada el día 17.09.2020, para cavografía, portograma y plastia de vena suprahepática con balón. Inicia padecimiento actual 60 minutos posteriores al inicio del procedimiento, con síntomas cutáneos (eritema generalizado), sin otro síntoma agregado, sin repercusión hemodinámica, sin embargo, se inicia manejo con esteroide sistémico y antihistamínico con lo que tuvo mejoría clínica y el procedimiento se pudo llevar a cabo sin complicaciones.

De acuerdo al sistema de puntuación clínica, esta paciente obtuvo un puntaje de 4. Por lo anterior se sospechó de probable alergia a la clorhexidina, ya que previo al procedimiento se le realizó asepsia generalizada, con toallas de clorhexidina, por lo que se solicitó IgE específica para clorhexidina, con resultado pendiente.

Paciente 3.

Femenino de 11.9 años, sin antecedentes heredofamiliares, sin antecedentes personales no patológicos, inmunizaciones incompletas, no muestra cartilla nacional de vacunación, conocida en nuestro centro de tercer nivel con los siguientes diagnósticos: atresia de esófago tipo 1, ascenso gástrico fallido, transposición colónica (05.06.2019).

Paciente ingresa programada el día 30.10.2020, para realización de panendoscopia y dilatación de la anastomosis esófago ileal, bajo anestesia general balanceada. Inicia padecimiento actual 10 minutos posteriores al inicio del procedimiento, con síntomas

cutáneos (eritema generalizado), sin otro síntoma agregado, sin repercusión hemodinámica, sin embargo, se inicia manejo con esteroide sistémico y antihistamínico con lo que tuvo mejoría clínica y el procedimiento se pudo llevar a cabo sin complicaciones.

De acuerdo al sistema de puntuación clínica, esta paciente obtuvo un puntaje de 4. Por lo anterior se sospechó de probable alergia al látex, por lo que se le solicitó IgE específica al látex, con reporte positivo 6.29 UI/ml, con lo que integramos alergia al látex. Se citó a la consulta externa de alergia para sugerir evitar completamente contacto con productos elaborados con látex y así mismo, en caso de nuevo procedimiento quirúrgico, realizarlo en un ambiente libre de látex, con el objetivo de evitar complicaciones graves.

Paciente 4.

Femenino de 8.11 años, sin antecedentes heredofamiliares, sin antecedentes personales no patológicos, inmunizaciones incompletas, no muestra cartilla nacional de vacunación, conocida en nuestro centro de tercer nivel con el diagnóstico de quiste dentigero.

Paciente ingresa programada el día 20.08.2020, para enucleación y extracción de órgano dental 42, bajo anestesia general balanceada. Inicia padecimiento actual 10 minutos posteriores al inicio del procedimiento, con síntomas cutáneos (eritema localizado en región facial), sin otro síntoma agregado, sin repercusión hemodinámica, con mejoría espontánea.

De acuerdo al sistema de puntuación clínica, esta paciente obtuvo un puntaje neto de -2. Se sospechó de probable alergia a la clorhexidina vs urticaria colinérgica, por lo que se solicitan pruebas cutáneas y físicas, con reporte pendiente.

12. DISCUSIÓN

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que explora la incidencia de reacciones de hipersensibilidad perioperatoria (pre, trans y post) en pacientes pediátricos mexicanos, atendidos en un centro de tercer nivel. Mertes y cols, reportan que al menos el 60% de todas las reacciones de hipersensibilidad observado dentro del período perioperatorio, motivo por el cual creemos importante indagar en este campo de estudio.²

En México no existen reportes sobre la incidencia o prevalencia de las reacciones de hipersensibilidad perioperatoria inmediata en pacientes pediátricos, sin embargo, Collado -Chagoya y cols reportan que la incidencia general de reacciones de hipersensibilidad inmediata de todos los mecanismos parece ser similar entre países, variando de 1 en cada 1250 a 10,000 procedimientos anestésicos.¹

Así mismo la incidencia de anafilaxia perioperatoria varía conforme a cada población y país, por ejemplo, Collado - Chagoya y cols reportan un registro de 1:2000 a 1:20 000 de prevalencia mundial, 1:3500 en Canadá, 1:6000 en Noruega, 1:10 000 a 1:20 000 en Australia y 1:34 000 en Estados Unidos.¹ Por lo que creemos que es importante conocer la estadística mexicana, ya que al ser un país en vías de desarrollo la estadística podría ser diferente con respecto a los países de primer mundo, ya que aún no se cuenta con áreas libres de látex, agente importante para el desarrollo de una reacción de hipersensibilidad.

En cuanto a nuestros hallazgos, encontramos como agente mayormente asociado a reacción de hipersensibilidad al látex; Arroyo y cols publicaron que en el mundo se estima que de cada 3500 a 20 000 cirugías ocurre una reacción anafiláctica, secundaria al látex, que representa 9 a 19 % de todas las complicaciones quirúrgicas, con una mortalidad estimada entre 3 y 9 %.^{21,22} Nosotros encontramos un solo caso de anafilaxia, secundaria a látex siendo esta refractaria a tratamiento, en un total de 1649 cirugías, lo que para nosotros representa 0.24% de la población estudiada.

Es importante destacar que a pesar de que únicamente en nuestro estudio reportamos a un paciente con anafilaxia, secundaria al látex, González y cols reportaron que la prevalencia depende de la población estudiada, que oscila entre el 3% y el 64%. En la población general, el rango está entre el 5% y 10%.⁵⁵ Lo anterior nos podría hacer sospechar que, de acuerdo a las características de la población, en especial en centros de tercer nivel de atención, la prevalencia podría no ser la misma.

En cuanto al agente asociado en mayor frecuencia a reacciones de hipersensibilidad, Garvey y cols reportaron a los bloqueadores neuromusculares (BN), son la causa más común de hipersensibilidad perioperatoria.⁴ Así mismo, Simons y cols en un estudio francés de 2000 a 2011, reportaron 2022 casos de anafilaxia por bloqueadores neuromusculares, 84 (4.1%) de las cuales fueron fatales.¹⁴ Sin embargo a diferencia de ellos, nuestro estudio no reporto ninguna reacción de hipersensibilidad, secundaria a bloqueadores neuromusculares, lo que nos hace sospechar que además pudieran existir factores de riesgo como la edad para el desarrollo de hipersensibilidad, ya que su estudio está realizado en adultos y no en pacientes pediátricos.

Otro de los objetivos de nuestro estudio fue identificar factores de riesgo para presentar hipersensibilidad perioperatoria, así como en años recientes Gawchik y cols identificaron como factores de riesgo para alergia al látex, ser portador de espina bífida, anomalías urogenitales que se han sometido a cirugías repetidas en los primeros años de vida, que además requieren cateterismo frecuente y niños que se someten a múltiples cirugías invasivas que implica el contacto de las mucosas con guantes de látex.^{56,57,58} Nosotros encontramos que dos de nuestros pacientes que presentaron reacción de hipersensibilidad perioperatoria, tenían como factor de riesgo anomalías urogenitales y cirugías repetidas en los primeros años de vida, lo que nos confirma que se debe implementar un protocolo de prevención de sensibilización para este tipo de pacientes, iniciando con contar con áreas libres de látex.

Es de vital importancia que todos los pacientes con factores de riesgo y sensibilizados, eviten el contacto al látex, y como personal de salud, estamos obligados a dar a conocer e informar que ya que existen más de 40,000 productos de consumo en

entornos domésticos y médicos y dentales que pueden contenerlo ^{59,60} y hasta el momento es la única alternativa de prevención de alergia y anafilaxia al látex.

Así mismo estos pacientes deben ser remitidos a un especialista en alergias e inmunología para confirmar el diagnóstico, confirmar o determinar el alérgeno y determinar los factores de riesgo relevantes del paciente para prevenir anafilaxia grave o mortal.

Consideramos que es importante confirmar el diagnóstico de hipersensibilidad perioperatoria o anafilaxia, con el fin de evitar y prevenir un desenlace fatal, por lo que existen diferentes pruebas que podrían ayudarnos a confirmar, por ejemplo la triptasa sérica de acuerdo a Francis y Cols que reportaron la utilidad de la triptasa, como biomarcador clínico, para diferenciar la anafilaxia de otras causas de enfermedad, se observaron características óptimas de la prueba (sensibilidad: 72% [IC del 95%] y especificidad: 72% [IC del 95%]) cuando las concentraciones máximas de triptasa eran > 11,4 ng / ml.⁶² Dicha prueba dentro de la gama de pruebas que se podría realizar en un centro de tercer nivel de atención, con los recursos económicos disponibles. Lo que será útil en futuros estudios realizados en México y en un centro de tercer nivel de atención.

13. CONCLUSIÓN

Nuestro estudio confirma que los hallazgos encontrados en estudios realizados en otros países con respecto a la incidencia de hipersensibilidad perioperatoria inmediata es poco frecuente.

Al ser el látex, el alérgeno protagonista de este estudio y considerando que nos encontramos en un centro de tercer nivel, en donde los pacientes son sometidos a múltiples y repetidas cirugías, como factor de riesgo para presentar hipersensibilidad perioperatoria, es conveniente que, con el objetivo de evitar eventos desfavorables

como es un evento de anafilaxia, se considere el inicio de la implementación de áreas libres de látex.

Sin embargo, serán útiles futuros estudios para evaluar si en población pediátrica mexicana sin factores de riesgo y fuera de un centro de tercer nivel, la incidencia de presentar una reacción de hipersensibilidad perioperatoria inmediata es semejante.

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Año	2020								2021			
	A g o	S e p t	O c t	N o v	D i c	E n e	F e b	M a r	A b r	M a y	J u n	J u l
Selección y planteamiento del problema	■											
Revisión sistemática de la literatura	■	■	■									
Formulación del protocolo												
Inclusión de pacientes, construcción de base de datos			■	■	■							
Análisis de datos						■	■					
Elaboración de tesis								■	■	■		

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Collado-Chagoya R, Cruz-Pantoja R, Hernández-Romero J, León-Oviedo C, Campos-Gutiérrez R, Velasco-Medina A et al. Alergia perioperatoria. Experiencia de tres años. *Revista Alergia México*. 2018;65(4):379.
2. Mertes P, Demoly P, Malinovsky J. Hypersensitivity reactions in the anesthesia setting/allergic reactions to anesthetics. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2012;12(4):361-368.

3. Berroa F, Lafuente A, Javaloyes G, Cabrera-Freitag P, de la Borbolla J, Moncada R et al. The Incidence of Perioperative Hypersensitivity Reactions. *Anesthesia & Analgesia*. 2015;121(1):117-123.
4. Garvey L, Ebo D, Mertes P, Dewachter P, Garcez T, Kopac P et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2019;74(10):1872-1884.
5. Doña I, Caubet J, Brockow K, Doyle M, Moreno E, Terreehorst I et al. An EAACI task force report: recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity. *Clinical and Translational Allergy*. 2018;8(1).
6. Bernstein J. Nonimmunologic adverse drug reactions. *Postgraduate Medicine*. 1995;98(1):120-126.
7. Demoly P, Adkinson N, Brockow K, Castells M, Chiriac A, Greenberger P et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-437.
8. Patterson, R., Zeiss, C. R., & Kelly, J. F. (1976). Classification of Hypersensitivity Reactions. *New England Journal of Medicine*, 295(5), 277-279.
9. Bush R, Taylor S. [et al]. MIDDLETON'S ALLERGY PRINCIPLES AND PRACTICE. USA. Octava Edición. ELSEVIER; 2014.
10. Spoerl D, Nigolian H, Czarnetzki C, Harr T. Reclassifying Anaphylaxis to Neuromuscular Blocking Agents Based on the Presumed Patho-Mechanism: IgE-Mediated, Pharmacological Adverse Reaction or "Innate Hypersensitivity"? *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(6):1223.
11. Abbas, A. K. Lichtman A. H. BASIC IMMUNOLOGY. Functions and Disorders of the Immune System. USA. Quinta Edición. ELSEVIER; 2016.

12. Salinas L J. Mecanismos de daño inmunológico. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2012;23(4):458-463.
13. Rajan T. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends in Immunology*. 2003;24(7):376-379.
14. Simons F, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong B, Worm M, Tanno L et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organization Journal*. 2015;8:32.
15. Berrío Valencia M. Anafilaxia perioperatória. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2015;65(4):292-297.
16. Harper N, Cook T, Garcez T, Farmer L, Floss K, Marinho S et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *British Journal of Anaesthesia*. 2018;121(1):159-171.
17. Ebo D, Clarke R, Mertes P, Platt P, Sabato V, Sadleir P. Molecular mechanisms and pathophysiology of perioperative hypersensitivity and anaphylaxis: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;123(1):e38-e49.
18. Ma M, Zhu B, Zhao J, Li H, Zhou L, Wang M et al. Pediatric Patients with Previous Anaphylactic Reactions to General Anesthesia: a Review of Literature, Case Report, and Anesthetic Considerations. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2020;20(6)
19. Lobera T, Audicana MT, Pozo MD, Blasco A, Fernández E, P Cañada, Gastaminza G, Martinez-Albelda I, González-Mahave I, Muñoz D. Study of Hypersensitivity Reactions and Anaphylaxis During Anesthesia in Spain. *Investig Allergol Clin Immunol* 2008; Vol. 18(5): 350-356

20. Kuhlen J, Camargo C, Balekian D, Blumenthal K, Guyer A, Morris T et al. Antibiotics Are the Most Commonly Identified Cause of Perioperative Hypersensitivity Reactions. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2016;4(4):697-704.
21. Arroyo-Cruz M, Collado-Chagoya R, Hernández-Romero J, Eliosa Alvarado-Gumaro A, García-González A, Campos-Gutiérrez R et al. Sensibilización y alergia a látex en residentes quirúrgicos del Hospital General de México. *Revista Alergia México*. 2018;65(2):128.
22. Gawchik S. Latex Allergy. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*. 2011;78(5):759-772.
23. Clement O, Dewachter, P. et al. Immediate Hypersensitivity to Contrast Agents: The French 5-year CIRTACI Study. *EClinicalMedicine*. 2018. (1) 51-61.
24. Asserhøj L, Mosbech H, Krøigaard M, Garvey L. No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanut. *British Journal of Anaesthesia*. 2016;116(1):77-82.
25. Vossoughi S, Perez G, Whitaker B, Fung M, Stotler B. Analysis of pediatric adverse reactions to transfusions. *Transfusion*. 2017;58(1):60-69.
26. Laguna J, Archilla J, Doña I, Corominas M, Gastaminza G, Mayorga C et al. Practical Guidelines for Perioperative Hypersensitivity Reactions. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2018;28(4):216-232.
27. Castells MC, Irani AM, Schwartz LB. Evaluation of human peripheral blood leukocytes for mast cell tryptase. *J Immunol* 1987; 138:2184.
28. Schwartz LB, Irani AM, Roller K, et al. Quantitation of histamine, tryptase, and chymase in dispersed human T and TC mast cells. *J Immunol* 1987; 138:2611.

29. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26:451.
30. Schwartz LB, Min HK, Ren S, et al. Tryptase precursors are preferentially and spontaneously released, whereas mature tryptase is retained by HMC-1 cells, Mono-Mac-6 cells, and human skin-derived mast cells. *J Immunol* 2003; 170:5667.
31. Caughey GH. Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense. *Immunol Rev* 2007; 217:141.
32. Soto D, Malmsten C, Blount JL, et al. Genetic deficiency of human mast cell alpha-tryptase. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1000.
33. ImmunoCAP tryptase, Phadia AB, Uppsala, Sweden. <http://www.phadia.com/en/Products/Allergy-testing-products/ImmunoCAP-Lab-Tests/ImmunoCAP-Tryptase> (Accessed on April 02, 2018).
34. The author's laboratory can provide additional information to clinicians regarding sample preparation, cost, shipping, and interpretation of results. The laboratory can be contacted at (804) 828-9685.
35. Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, et al. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis. *J Clin Immunol* 1994; 14:190.
36. Edston E, van Hage-Hamsten M. beta-Tryptase measurements post-mortem in anaphylactic deaths and in controls. *Forensic Sci Int* 1998; 93:135.
37. Sahiner UM, Yavuz ST, Buyuktiryaki B, et al. Serum basal tryptase levels in healthy children: correlation between age and gender. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35:404.

38. Sverrild A, van der Sluis S, Kyvik KO, et al. Genetic factors account for most of the variation in serum tryptase--a twin study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111:286.
39. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, et al. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 1989; 83:1551.
40. Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, et al. Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis. *J Clin Immunol* 1994; 14:190.
41. Vegh AB, George KC, Lotfi-Emran S, et al. Total tryptase levels indicate risk for systemic reactions to rush immunotherapy and mast cell activation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106:342.
42. Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, et al. Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for the diagnosis of anaphylaxis in 102 patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160:192.
43. Brown SG, Blackman KE, Heddle RJ. Can serum mast cell tryptase help diagnose anaphylaxis? *Emerg Med Australas* 2004; 16:120.
44. Schwartz LB, Irani AM, Roller K, et al. Quantitation of histamine, tryptase, and chymase in dispersed human T and TC mast cells. *J Immunol* 1987; 138:2611.
45. Laroche D, Vergnaud MC, Dubois F, et al. Plasma histamine and tryptase during anaphylactoid reactions. *Agents Actions* 1992; 36:C201.
46. Reference laboratory services for healthcare organizations. <http://www.mayomedicallaboratories.com/> (Accessed on March 15, 2016).
47. Hamilton RG, Franklin Adkinson N Jr. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:213.

48. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100:S1.
49. Williams PB, Dolen WK, Koepke JW, Selner JC. Comparison of skin testing and three in vitro assays for specific IgE in the clinical evaluation of immediate hypersensitivity. *Ann Allergy* 1992; 68:35.
50. Golden DB, Tracy JM, Freeman TM, et al. Negative venom skin test results in patients with histories of systemic reaction to a sting. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:495.
51. Hoffman DR. Fatal reactions to hymenoptera stings. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24:123.
52. Eberlein B, Wigand S, Lewald H, et al. Utility of basophil activation testing to assess perioperative anaphylactic reactions in real-world practice. *Immun Inflamm Dis* 2017; 5:416.
53. Trautmann A, Seidl C, Stoevesandt J, Seitz CS. General anaesthesia-induced anaphylaxis: impact of allergy testing on subsequent anaesthesia. *Clin ExpAllergy* 2016; 46:125.
54. Gonzalez-Estrada, A., Carrillo-Martin, I., Renew, J. R., Rank, M. A., Campbell, R. L., & Volcheck, G. W. (2020). Incidence of and risk factors for perioperative and periprocedural anaphylaxis in the United States, 2005-2014. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*.
55. Garvey LH, Hunter JM. Changing culprits in perioperative anaphylaxis. *Br J Anaesth* 2018; 121:114.
56. Gawchik, S. M. (2011). Latex Allergy. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*, 78(5), 759-772. doi:10.1002/msj.20281.

57. Mari A, Scala E, D'Ambrosio C, et al. Latex allergy within a cohort of not-at-risk subjects with respiratory symptoms: prevalence of latex sensitization and assessment of diagnostic tools. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 143:135.
58. Slater JE. Rubber anaphylaxis. *N Engl J Med* 1989; 320:1126.
59. Kelly KJ, Pearson ML, Kurup VP, et al. A cluster of anaphylactic reactions in children with spina bifida during general anesthesia: epidemiologic features, risk factors, and latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:53
60. Cogen FC, Beezhold DH. Hair glue anaphylaxis: a hidden latex allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88:61.
61. Yunginger JW. Latex associated anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001; 21:669.
62. Francis, A., Fatovich, D. M., Arendts, G., Macdonald, S. P., Bosio, E., Nagree, Y. Brown, S. G. (2017). Serum mast cell tryptase measurements: Sensitivity and specificity for a diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients with shock or hypoxaemia. *Emergency Medicine Australasia*, 30(3), 366-374. doi:10.1111/1742-6723.12875

16. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Nuestro estudio tiene una limitación importante, la pandemia secundaria a la infección por SARS COV 2, lo que llevó por medidas de seguridad, a disminuir el número de procedimientos quirúrgicos programados en el año, ya que, en un año académico sin pandemia, como ejemplo en el 2019 se realizaron 3697 procedimientos quirúrgicos, a diferencia del 2020 en donde únicamente se llevaron a cabo 1923 procedimientos, y 594 hasta abril de 2021.

17. ANEXOS



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
Instituto Nacional de Salud.
Inmunología y Alergia. Anestesiología.

DATOS DEL PACIENTE			
Registro		Edad:	Género: M F
Nombre			
Fecha de nacimiento			
Domicilio			
Teléfono			
DATOS DE LA CIRUGÍA			
Fecha de cirugía o procedimiento			
Tipo de cirugía			
Tipo de anestesia			
Hora de inicio de cirugía			
DATOS DE LA REACCIÓN			
Hora de inicio de reacción			
Hora de desaparición			
Antiséptico utilizado			

Fármacos, soluciones o productos sanguíneos administrados 1 hora antes de la reacción		
Dosis	Vía	Hora
		:
		:
		:
		:
		:
		:
		:
		:
		:
		:

Fármacos, soluciones o productos sanguíneos administrados durante de la reacción		
Dosis	Vía	Hora
		:
		:
		:
		:
		:
		:
		:
		:
		:
		:

Síntomas y signos	Dosis	Hora
Hipotensión		
Bradicardia		
Taquicardia		
Broncoespasmo		
Cianosis/Desaturación		
Angioedema		
Urticaria		
Aritmia		
Eritema		
Prurito		
Otro (especificar)		
Tratamiento		
Adrenalina		
Corticosteroides		
Antihistamínicos		
Anti H2		
Otro fármaco		
Vasoactivo		
Otro (especificar)		

Triptasa	Muestra	Hora	No. Reg.
Inicial	SI NO	:	
2 horas después	SI NO	:	
24 horas después	SI NO	:	

Nombre del médico adscrito o residente
que realiza procedimiento.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
Instituto Nacional de Salud.
Inmunología y Alergia. Anestesiología.

Sistema de puntuación clínica. Elementos que contribuyen a la puntuación clínica de sospecha de reacciones de hipersensibilidad perioperatoria inmediata. Los puntos se otorgan en cinco categorías, las celdas rojas tienen valores de puntos positivos y las celdas verdes tienen valores de puntos negativos. La forma en que se pueden asignar puntos a los artículos se indica para cada categoría. La puntuación clínica general es la suma de las puntuaciones netas de todas las categorías. * Para una puntuación de uno de los tres sistemas de órganos, cardiovascular (CVS), respiratorio (RS), dérmico / mucoso (D/M) para contribuir a una puntuación combinada, la puntuación neta para ese sistema debe ser > 2. El puntaje neto es la suma de puntajes para características positivas menos la suma de puntajes para factores de confusión dentro de los puntajes para ese sistema.

1. Cardiovascular	Puntos
Hipotensión	4
Hipotensión severa	6
Parada cardíaca	9
Taquicardia	2
Pobre respuesta o no sostenida a dosis estándar de simpaticomiméticos usados en el tratamiento farmacológico de la hipotensión durante la anestesia.	2
Un ecocardiograma de punto de atención que muestra un corazón hiperdinámico y mal llenado	2
Recurrencia o empeoramiento de la hipotensión después de una dosis adicional de un fármaco antes del evento inicial	1
Factores de confusión cardiovascular (en presencia de hipotensión o parada cardíaca, elija cualquiera que aplique)	
Dosis excesiva de fármaco (s) anestésico (s)	-2
Hipovolemia quirúrgicamente inducida o relativamente inducida por ayuno prolongado a deshidratación	-1
Enfermedad aguda predisponente a hipotensión	-1
Medicamentos que afectan la respuesta cardiovascular durante la anestesia.	-2
Anestesia regional neuroaxial (epidural/espinal)	-1
Inicio de hipotensión después del incremento del pico de presión de la vía aérea durante la ventilación mecánica de los pulmones.	-2
2. Respiratorio	
Broncoespasmo	2
Broncoespasmo severo	4
Recurrencia o empeoramiento del broncoespasmo después de una dosis adicional de un fármaco antes del evento inicial	1
Broncoespasmo ocurriendo antes de la instrumentación aérea (habiendo excluido obstrucción de la vía aérea)	2
Factores de confusión respiratorios (en presencia de broncoespasmo, elija cualquiera que aplique)	
Enfermedad respiratoria asociada con reactividad de la vía aérea	-1
Prolongación o múltiples intentos de intubación endotraqueal	-1
Dosis inadecuadas de fármacos para obtener respuesta antes de la instrumentación de la vía aérea	-1
3. Piel/mucosas	
Un rash generalizado pruriginoso que despierta al paciente que no ha recibido opioides epidurales/espinales	1
Angioedema	3
Urticaria generalizado	3
Eritema generalizado	4
Confusiones de piel/mucosas	
Angioedema en un paciente que ha tomado IECAS	-3
4. Combinaciones	
CVS >2 y RS >2	5
CVS >2 Y D/M >2	5
RS >2 Y D/M >2	5
CVS >2 Y RS >2 Y D/M >2	8
5. Tiempos	
Inicio de características cardiovascular o respiratorios dentro de los 5 minutos del posible disparador IV	7
Inicio de características cardiovascular o respiratorios dentro de los 15 minutos del posible disparador IV	3
Inicio de características cardiovascular o respiratorios dentro de los 60 minutos del posible disparador no IV	2
Inicio de características cardiovascular o respiratorios más de 60 minutos del posible disparador no IV	-1