

Quimioterapia y anafilaxia

Luis Ferbeyre Binelfa

Hospital Amerimed (American Hospitals), Cancún, Quintana Roo, México.

Recibido: 19-02-2009 / Aceptado: 23-04-2009 / Publicado online: 01-05-2009

© Compumedicina.com 2009 http://www.compumedicina.com/verpdf.php?art=./oncologia/onc_010509.pdf

Resumen:

Cada día la quimioterapia ocupa un lugar más importante en el tratamiento del cáncer. En la práctica oncológica, las reacciones severas de tipo anafilácticas a medicamentos, aunque raras, son las más temidas por su riesgo de mortalidad. La síntesis e introducción de nuevas drogas con estructura química compleja mediante técnicas de ingeniería genética incrementan relativamente las reacciones de rechazo, incluidas las de tipo anafiláctico. En este artículo se revisan los elementos básicos en la patogenia, profilaxis y manejo de esta entidad. El conocimiento actualizado del diagnóstico y tratamiento de estas complicaciones es de suma importancia para el oncólogo actual.

Palabras clave: quimioterapia, cáncer, anafilaxia

Abstract:

Chemotherapy has an increasing important role in cancer management. Anaphylactic reactions are rare but serious conditions in oncology practice, with certain risk of mortality. The synthesis by genetic engineering and introduction of new molecules with complex chemical structure increases the risk of new drugs' undesirable effects, including anaphylactic reactions. This paper reviews the basic elements in pathogenesis, prophylaxis and management of this entity. The updated knowledge concerning diagnosis and treatment of these complications is of tremendous importance for today's clinical oncologist.

Key words: Chemotherapy, cancer, anaphylaxis

Correspondencia a: Dr. Luis Ferbeyre Binelfa
Hospital Amerimed (American Hospitals)
Despacho 102. Ave Nichupte y Bonampak
Plaza Las Américas, Cancún,
Quintana Roo, México 77500
Tel. 998 881 3400 ext 134
998 881 3440
luisferbeyre@yahoo.com.mx

Introducción

El término anafilaxia fue introducido por primera vez por Portier y Richet en 1902, cuando vacunaron un perro con la toxina de anémona y en la segunda dosis el perro murió. La vacuna tuvo el efecto contrario a la profilaxis es decir anafilaxis que significa falta de protección¹. Se han descrito diferentes tipos de reacciones medicamentosas a la quimioterapia algunas de ellas impredecibles y potencialmente catastróficas, entre estas destacamos las de hipersensibilidad tipo I o anafilácticas, dependientes de IgE, otras no mediadas por IgE llamadas anafilactoides, las llamadas reacciones de idiosincrasia, el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis tóxica epidérmica^{1,2}. Las reacciones anafilácticas durante el tratamiento de quimioterapia, aunque raras, son de las más temidas por su gravedad y riesgo de mortalidad debido a su propensión al shock. Esto obliga a los médicos comprometidos a tomar medidas profilácticas y tener a mano todo el arsenal terapéutico necesario para afrontar un evento de esta naturaleza (Tabla 1).

Objetivos

- Realizar una revisión bibliográfica del tema de anafilaxia en general.
- Actualizar el tema de anafilaxia en oncología clínica.
- Resumir los aspectos más relevantes de la etiología, diagnóstico, prevención y tratamiento de la anafilaxia en oncología clínica.

Generalidades

Las reacciones de hipersensibilidad consisten en mecanismos exagerados de defensa del organismo, ante la presencia de sustancias que el sistema inmune reconoce como extrañas, desencadenando procesos patológicos que afectan múltiples órganos

Tabla 1 Kit Anti Shock anafiláctico

- Equipo para acceso intravenoso
- Baumanómetro, estetoscopio y pulsoxímetro
- Equipo de cricotomía o traqueostomía
- Equipo para oxigenoterapia
- Equipo para sondeo vesical y medición de diuresis
- Equipo de resucitación cardiorrespiratoria (laringoscopio, tubo endotraqueal, y equipo de ventilación manual o mecánico)
- Medicamentos imprescindibles :
 - ✓ Soluciones parenterales
 - ✓ Epinefrina
 - ✓ Antihistamínicos H1 (clorfenamina, difenhidramina) y H2 (ranitidina)
 - ✓ Esteroides (hidrocortisona, metil prednisolona, betametasona)
 - ✓ Broncodilatadores (salbutamol, terbutalina, aminofilina)
 - ✓ Otros Vasopresores: Norepinefrina, Dopamina , Dobutamina , Vasopresina
 - ✓ Otros: Atropina , glucagón

y sistemas. Según la clasificación de Gell y Coombs existen 2 tipos de reacciones de hipersensibilidad: Inmediata (tipos I, II y III) y retardada (tipo IV)^{2,3}:

- Tipo I (inmediata): Reacción alérgica mediada por IgE, basófilos y mastocitos, que se produce de forma inmediata. Ejemplos típicos son las reacciones atópicas a sustancias de origen animal o vegetal como venenos de insectos, fiebre del heno o medicamentos. Enfermedades como el asma y reacciones anafilácticas a drogas que pueden llegar hasta el shock y la muerte.
- Tipo II (dependiente de anticuerpos citotóxica) Es la reacción mediada por IgG e IgM con activación del complemento y participación de polimorfos nucleares, macrófagos y células NK. Los ejemplos clásicos son las reacciones transfusionales, la anemia hemolítica inducida por drogas, el Síndrome de Goodpasture y la Fiebre Reumática.
- Tipo III (Inmunocomplejos) En esta reacción participan las IgG e IgM formando inmunocomplejos con los antígenos y depositándose en los tejidos donde producen activación de complemento y daño contra estructuras normales. Ejemplos son el Lupus Eritematoso Sistémico, la enfermedad del suero y la reacción de Arthus.
- Tipo IV (Retardada) Es mediada por células T, por lo que su inicio requiere de la estimulación inicial por células presentadoras de antígeno. Esta presente en la reacción a la tuberculina, la tuberculosis, la lepra y la tiroiditis de Hashimoto.

Anafilaxia, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide y shock anafiláctico

Anafilaxia son los eventos que se producen en el organismo por los efectos de la degranulación de basófilos y mastocitos. Por concepto y para que no sea una simple reacción alérgica, para categorizarla como anafilaxia las reacciones deben ocurrir en dos o más órganos o sistemas. La reacción anafiláctica es aquella que se refiere como hipersensibilidad tipo I, donde la degranulación de basófilos y mastocitos esta mediada por IgE. En el caso de la reacción anafilactoide la degranulación de dichas células se produce por estímulo directo del alérgeno sin participación de las IgE. El Shock anafiláctico es la forma más severa de anafilaxia donde la liberación por los mastocitos y basófilos de gran-

des cantidades de mediadores químicos como histamina, prostaglandinas, sustancia de reacción lenta (SRS-A) y leucotrienos, produce un cuadro que afecta la piel y mucosas, el sistema cardiopulmonar y el sistema gastrointestinal con evolución grave por vasodilatación sistémica, broncoespasmo y edema, que de no ser tratado puede llevar al colapso circulatorio, hipoxemia, acidosis y muerte. Habitualmente el paciente ya está sensibilizado con el compuesto químico debido a una exposición previa con una reacción menos severa^{3, 4, 5}. El término anafilaxia engloba tanto la reacción anafiláctica como la reacción anafilactoide y el shock anafiláctico.

Etiología de la anafilaxia en general

- Picadura de insectos sobre todo himenópteros (abejas, avispas, hormigas etc.)
- Polen u otras plantas
- Alimentos: frutos secos, mariscos entre otros.
- Medicamentos: Anestésicos generales y relajantes musculares, dextranos, trombolíticos como la varidasa (estreptoquinasa y estreptodornasa), penicilinas y sulfas, antiinflamatorios no esteroideos entre otros.
- Antitoxinas y antiveninas
- Medios diagnósticos: Colorante fluoresceína (oftalmología), contrastes iodados usados en radiología, azul patente empleado en técnica de ganglio centinela en oncología.

El shock anafiláctico es más frecuente que se produzca por medicamentos como la penicilina o aspirina, picaduras de insectos como abejas o avispas, e ingestión de alimentos como mariscos y frutos secos.

Etiología de la anafilaxia en Quimioterapia

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad en prácticamente todos los medicamentos citotóxicos⁴⁻⁸. Los más frecuentes en la práctica oncológica son:

- Asparaginasa (Elspar) 30%
- Pegaspargasa (Oncaspar) 30%
- Melfalan (Alkeran)
- Procarbazona (Matulane)
- Citarabina (ARA-C)
- Taxanos como Paclitaxel y Docetaxel
- Epipodofilotoxinas como el Etopósido⁹ y Tenipósido¹⁰
- Derivados del platino^{11,12}

También se han descrito reacciones de hipersensibilidad a los antieméticos utilizados en la profilaxis del vómito como el ondansetron¹³. Estas reacciones son más frecuentes cuando se utiliza la vía intravenosa. Aquellos medicamentos con estructura proteica son más propensos a producir estas reacciones como el caso de la asparaginasa que es una enzima. También los antisueros de origen animal suelen tener mayor incidencia de reacciones anafilácticas como es el caso del suero antitetánico o antirrábico de origen equino. Otras drogas actúan como haptenos, es decir solo se convierten en alérgenos cuando se unen a una proteína normal en el organismo y este complejo proteína-antígeno tiene efecto antigénico, este es el caso de la penicilina y las sulfas^{2,3}.

Patogenia

En la hipersensibilidad tipo I o reacción anafiláctica, la penetración al torrente sanguíneo de la molécula extraña en un paciente ya sensibilizado, provoca una rápida respuesta de las IgE las cuales se unen al antígeno y a su vez a basófilos y mastocitos produciendo su degranulación a nivel del tejido conectivo localizado fundamentalmente en la mucosa del sistema digestivo y respiratorio así como en la dermis, con liberación masiva al torrente sanguíneo de histamina y otros mediadores químicos de la inflamación con efectos vasoactivos. Se produce estimulación de receptores H1 y H2 así como de las terminaciones nerviosas causando prurito, además de un edema por migración de líquido al espacio intersticial y cuando esto sucede en la laringe existe peligro de asfixia por edema de la glotis. Debido a la vasodilatación y al aumento de la permeabilidad vascular, con pérdida de volumen intravascular se produce hipotensión y taquicardia, además de broncoespasmo y la hipersecreción bronquial que en su conjunto pueden llevar a compromiso cardiorrespiratorio y Shock¹⁻³. Mientras mayor el intervalo entre las exposiciones al alérgeno, menor es la posibilidad de anafilaxia. Esto se debe al catabolismo y a la disminución progresiva de la producción de IgE específica con el tiempo. En la reacción anafilactoide no participa la IgE. Esta es mediada por anafilatoxinas que son proteínas activadas del complemento (C3a, C4a, y C5a) que directamente provocan la degranulación de los basófilos y mastocitos. En estos casos no necesariamente hay una sensibilización por exposición previa al alérgeno. Puede o no tener clínica similar a la reacción anafiláctica pero suele ser menos se-

vera aunque en ocasiones puede llevar al shock. Ejemplos son las reacciones al contraste yodado, vancomicina, morfina y meperidina.

Mediadores Químicos de la Anafilaxia.

Histamina: Actúa en los receptores H1 y H2: Prurito, rinorrea, broncoespasmo, hipersecreción bronquial, taquicardia y acción simultánea H1 - H2 cefalea, eritema o "flushing", hipotensión por vasodilatación y reducción de volumen circulante.

Prostaglandinas: Aumento de la permeabilidad vascular.

Leucotrienos: Broncoconstricción y aumento de la liberación de histamina.

Otros compuestos están también involucrados, contribuyendo a la reacción inflamatoria y reclutamiento de células del sistema inmune, estas son la Triptasa, la cual es el componente más abundante de los gránulos de mastocitos que estimula los fibroblastos. Esta puede ser determinada en suero para confirmar el diagnóstico. Otras sustancias son las proteasas neutrales, las quimasas, y proteoglicanos como la heparina y el condroitín sulfato.

A pesar de la posible contribución de cada uno de estos componentes químicos la inyección intravenosa de histamina puede provocar prácticamente todos los síntomas de la anafilaxia gracias a la estimulación de los receptores H1 y H2 los cuales inducen a vasodilatación e hipersecreción bronquial. En el caso específico de los H1 inducen la liberación de óxido nítrico por las células endoteliales mientras que la estimulación H2 provoca relajación directa de la musculatura lisa vascular.

Diagnóstico

La anafilaxia es un fenómeno que ocurre a cualquier etapa de la vida, reportándose rangos desde 6 meses a 75 años de edad. Los antecedentes familiares y personales de reacciones de este tipo tienen importancia sin embargo aun no se identifica claramente un patrón hereditario. Un factor de riesgo identificado es el hecho de padecer de alergia a varios medicamentos. También se ha visto que los pacientes con SIDA o Fibrosis Quística son particularmente susceptibles a fenómenos de anafilaxia. El antecedente de asma bronquial también se ha visto como un factor de riesgo y de desenlace fatal. Clínicamente puede manifestarse de inicio como un simple prurito o urticaria evolucionando hasta un cuadro grave de shock. Una reacción alérgica de hipersensibilidad tipo I, es en ocasiones amenazante para la vida, y se origina después del contacto

con un alérgeno ya sea por la piel, oral, o parenteral.

El diagnóstico es clínico y debe realizarse rápido ya que una demora innecesaria puede resultar en la irreversibilidad del cuadro con consecuencias fatales. La mayoría de las reacciones anafilácticas se producen en los primeros 30 minutos de haber tenido el contacto con el alérgeno.

Debe tenerse en cuenta:

- Historia familiar de anafilaxia
- Indagar el uso de betabloqueadores ya que estos suelen modificar la acción simpaticomimética de las catecolaminas y pueden dificultar el tratamiento del shock anafiláctico.
- Historia personal de alergias a medicamentos, alimentos, sustancias químicas o picaduras de insectos

Síntomas

Inicio rápido inmediato, en picaduras de insecto o infusión de medicamento intravenoso en paciente sensibilizado e inicio tardío como de hasta 2 horas en alimentos en incluso de 8 horas en casos de reacción al ácido acetilsalicílico. El cuadro se puede instalar de segundos a minutos generalmente.

Síntomas y signos iniciales: Prurito en manos, pies y en pabellones auriculares, estornudos y secreción y congestión nasal, lagrimeo y sensación de calor. Estos elementos pueden ser premonitorios durante la infusión de la quimioterapia.

Generales: Cambio abrupto en el estado vital del paciente con sudoración, palidez y sensación inminente de muerte con ansiedad, y hasta pérdida de la consciencia. **Compromiso cardiovascular:** taquicardia, hipotensión, pulso débil o filiforme. En pacientes betabloqueados puede haber bradicardia.

Síntomas digestivos: Prurito en labios, boca, lengua y faringe. Náuseas, vómitos, dolor abdominal, cólicos y diarrea.

Compromiso respiratorio: Edema laríngeo (disfonía, disnea, disfagia, tos sibilancias)

Piel y tejidos subcutáneos: Urticaria con prurito y ronchas. Angioedema con edema facial en cara y labios y en casos severos cianosis.

Síntomas nerviosos: Cefalea, ansiedad, incontinencia de esfínteres, convulsiones y coma. La intensidad y duración de los síntomas depende de la severidad de la reacción clasificándose como reacciones locales y sistémicas y estas últimas en leves moderadas y severas (**tabla 2**)

**TABLA 2.
CLASIFICACION DE LOS SINTOMAS DE LA ANAFILAXIA SEGÚN SEVERIDAD**

Locales: Prurito, ronchas, angioedema localizado		
Sistémicos:		
Leves	Moderadas	Severas
Cosquilleo	Síntomas leves más marcados además de :	Síntomas leves y moderados más marcados además de:
Hormigueo	Tos	Hipotensión
Prurito palmo-plantar	Disnea	Taquicardia
Rinorrea	Sibilancias	Convulsiones
Congestión nasal	Disfonía	Perdida de conocimiento
Edema palpebral	Náuseas	Relajación de esfínteres
Estornudos	Vómitos	Estridor
Lagrimo	Dolor abdominal	Cianosis
Sensación de calor	Gran ansiedad	Paro Cardiorespiratorio

La muerte por shock anafiláctico es infrecuente pero no rara. Se dice que entre el 0,65 y el 2 % de las reacciones anafilácticas terminan con la muerte. En Estados Unidos ocurren anualmente entre 25 y 50 muertes por picaduras de insectos y alrededor de 125 por alergias alimentarias. Las cifras de muerte por anafilaxia en quimioterapia no se conocen solo existen múltiples reportes aislados con diferentes drogas ^{8, 9, 10, 11, 12}. En el caso de pacientes tratados con oxaliplatino se reporta una incidencia de anafilaxia de 1,32% (4/303 pacientes)¹²

Diagnostico Diferencial

Reacción vasovagal y síncope: Habitualmente se producen tras un estímulo doloroso como una inyección, y no hay datos de reacción alérgica como prurito ronchas, rinorrea, broncoespasmo etc. Puede haber hipotensión transitoria pero nunca severa como en la anafilaxia.

Infarto del Miocardio o arritmia severa: El shock cardiogénico por infarto o arritmia severa esta precedido generalmente de dolor precordial y datos clínicos, electrocardiográficos y humorales correspondientes. En este caso tampoco hay signos ni síntomas alérgicos.

Otros cuadros a diferenciar son la mastocitosis sistémica, la hipoglicemia, el deficit congénito de

proteína de complemento C1, la historia de conversión, tromboembolismo pulmonar, síndrome carcinóide, feocromocitoma, epilepsia y el accidente cerebrovascular.

Complementarios

Triptasa sérica: Es un mediador químico producto de la degranulación de los mastocitos. Se debe medir dentro de las dos o tres horas del evento. Si es negativa no descarta totalmente la reacción anafiláctica. En el orden práctico no se utiliza ya que el diagnóstico debe ser clínico y rápido.

Medición de IgE específica o test de radioalergoabsorbencia (RAST). Solo disponible para algunos antibióticos e insulinas.

Histamina plasmática: Debe ser medida en los primeros 10 minutos ya que los niveles se reducen considerablemente después de este tiempo.

Tratamiento (tabla 3)

El éxito del tratamiento depende del rápido reconocimiento de la reacción, así como la pronta administración de la epinefrina, lo cual podría ser definitivo en la evolución del paciente^{14,15,16}. Habitualmente se conoce el peso, la talla y la superficie corporal del paciente desde antemano, pues es requisito para calcular las dosis de quimioterapia.

Profilaxis

Para administrar cualquier quimioterápico con riesgo de reacciones alérgicas se deben tomar las siguientes precauciones:

- Interrogatorio relacionado a reacciones alérgicas previas o síntomas como prurito rash cutáneo, disfonía o sibilancias durante el tratamiento previo.
- Indicación de una premedicación con anti-alérgicos y esteroides con el objetivo de prevenir la aparición de fenómenos de hipersensibilidad.
- Si ya existe historia de reacción alérgica y no existe droga eficaz de segunda línea de manera que es muy deseable emplear el mismo medicamento, considerar un protocolo de desensibilización con vacunas, si se cuenta con un servicio de inmunología y alergia así como infraestructura adecuada para este tipo de maniobras. Actualmente existen protocolos muy seguros de desensibilización para drogas como el rituximab⁷, los taxanos, la doxorubicina ordinaria y li-

**Tabla 3.
PROTOCOLO DE ACCION**

**SOSPECHA DE REACCION ANAFILACTICA
(Prurito palmo-plantar, ansiedad y sensación de muerte, sibilancias etc)
DETENER DE INMEDIATO INFUSION DE QUIMIOTERAPIA**

**INTERROGATORIO AL PACIENTE Y EXAMEN FISICO
BUSCAR DATOS DE HIPOTENSION, BRONCOESPASMO Y ALERGIA**

**MANIOBRAS DE INICIO
OXIGENOTERAPIA (3-5 l/min) Y
SOLUCION SALINA IV A CHORRO A DOSIS INICIAL DE 30 ml/kg EN LA PRIMERA
HORA**

**MEDICAMENTOS
EPINEFRINA 0,3 mg IM o S/C cada 15 min x 3 dosis SEGÚN RESPUESTA**

**ANTIHISTAMINICOS
Clorfenamina 10 a 20 mg IV**

**ESTEROIDES
Hidrocortisona 7 a 10 mg/kg o 500 mg IV**

**BRONCODILATADORES
Aminofilina 250 mg IV lento**

**VASOPRESORES SI LA HIPOTENSION NO RESUELVE
Dopamina 200mg en 500 de sol salina a goteo lento de inicio 2-5 mcg/kg/min IV e incrementos de 1 a 4 mcg cada 30 min sin pasar de 50 mcg/kg/min, controlando tensión arterial (mantener mínima por encima de 50 mmHg) y diuresis**

SI EDEMA Y OBSTRUCCION LARINGEA SEVERA SEDACION E INTUBACION SINO TRAQUEOSTOMIA O CONIOTOMIA

VENTILACION ASISTIDA HASTA LOGRAR ESTABILIDAD HEMODINAMICA Y EQUILIBRIO ACIDOBASE.

SI PARO CARDIACO MEDIDAS DE RESUCITACION

UNA VEZ ESTABILIZADO TRASLADO A UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS CON MONITOREO CARDIOVASCULAR PERMANENTE (catéter de Swan-Ganz y línea arterial) Y ESTUDIOS DE LABORATORIOS SEGUIMIENTO CON TRATAMIENTO ORAL DE 3 O 4 DIAS CON ANTIHISTAMINICOS Y ESTEROIDES.

posomal entre otros, sin embargo el éxito con los platinos en los esquemas de desensibilización ha sido parcial con un 50% de recaídas de reacciones anafilácticas. En el caso de la asparginasa se ha ensayado con éxito el empleo de preparaciones alternativas del producto como la asparaginasa modificada con polietilenglicol, y la derivada de *Erwinia carotovora*, con buenos resultados. No se ha publicado experiencia suficiente en la desensibilización de las epipodofilotoxinas por lo cual no es recomendable intentarlo en estos casos^{13,17}.

- En caso de dudas sobre reacciones previas puede considerarse la realización de pruebas cutáneas de sensibilidad.
- Si existe un antecedente de reacción alérgica se puede cambiar el producto por uno de mecanismo de acción similar por ejemplo en pacientes con alergia al paclitaxel, el docetaxel parece ser una alternativa viable y con bajo índice de reacción cruzada¹⁸.
- Observación de los pacientes que han recibido quimioterapia IV por al menos 20 minutos., antes de retirarse.

- Dar preferencia a la vía de administración enteral sobre la parenteral siempre que sea posible.

Un ejemplo de premedicación clásica:

Clorfenamina 10 a 20 mg IV

Dexametasona de 8 a 16 mg IV

Incluyendo el antiemético correspondiente.

La premedicación puede administrarse de 25 min a una hora antes de la quimioterapia por vía intravenosa o incluso días antes por vía oral, si la probabilidad de reacción es alta como sucede con las drogas mencionadas de mayor incidencia.

De inmediato ante la sospecha de reacción anafiláctica:

- Interrogatorio minucioso de los síntomas.
- Monitoreo de la tensión arterial, pulso, respiración y frecuencia cardiaca.
- Colocar al paciente en posición cómoda y si hay datos de hipotensión, con los pies elevados (Trendelenburg).
- Tener una vía de acceso venoso periférico o central. Los pacientes bajo quimioterapia con frecuencia portan catéter de tipo puerto implantable de acceso intravenoso central (Port-a-cath o Chemoport) lo cual facilita la administración de soluciones y medicamentos de una forma rápida y eficaz.
- Monitoreo de la saturación de oxígeno (pulsoxímetro)

El tratamiento oportuno esta encaminado a:

- Eliminar la causa de la reacción si posible (si es una infusión IV de un medicamento, cerrarla inmediatamente y colocar frasco a chorro con solución salina)
- Garantizar la vía aérea y si hay peligro inminente de asfixia por edema laríngeo, ante la presencia de estridor laríngeo y disnea severa, realizar cricotomía, traqueostomía o intubación si es necesario.
- Garantizar el intercambio gaseoso adecuado.

Oxígeno por catéter o máscara de 3 a 5 litros por minuto.

Uso de broncodilatadores agonistas beta 2 como:

Salbutamol , Terbutalina o similares por aerosol.

Otra opción son las teofilinas: Aminofilina 250 mg IV lento.

Otras opciones menos empleadas son la epinefrina racémica, la bunesonida y la beclometasona por vía inhalatoria.

- Restablecer Volumen Intravascular:

Fluidoterapia intravenosa con solución salina simple o glucosada o ringer lactato en un total de 1 a 2 litros (30ml/kg) en infusión rápida en la primera hora. Se debe controlar la diuresis de preferencia con una sonda vesical.

- Estabilizar el colapso cardiovascular.

La Epinefrina ha sido por más de 30 años y sigue siendo la droga fundamental en el tratamiento de la anafilaxia. Actúa tanto en el control de los síntomas alérgicos como en la compensación cardiovascular. Es el primer medicamento a utilizar^{16,17,18}. Es un agonista no selectivo de los receptores adrenérgicos. Aumenta la resistencia periférica produciendo vasoconstricción arteriolar por estímulo alfa-1. Actúa como agonista beta-1 aumentando la contractilidad y frecuencia cardiaca, y agonista beta-2 produciendo broncodilatación.

Debe usarse con precaución a dosis de 0,3 a 0,5 ml de preferencia intramuscular sino subcutánea y repetirse cada 15 minutos hasta 3 dosis. En pacientes con inestabilidad de los signos vitales e hipotensión severa se puede utilizar por vía intravenosa con goteo controlado en solución de 1:1000. En niños la dosis es de 0,01 a 0,05 mg/kg una sola dosis¹⁹.

Se debe reducir dosis si el paciente toma betabloqueadores, tiene hipertiroidismo, utiliza cocaína, toma antidepresivos tricíclicos o IMAO ya que los efectos alfa agonista podrían exacerbarse.

En caso de hipotensión grave debe considerarse el uso de vasopresores:

Dopamina: Indicada solo en casos de hipotensión severa donde no exista mejoría a pesar de la epinefrina y de haber restablecido el volumen. Es un agonista directo de los receptores dopaminérgicos D1 y D2 así como Beta-1 y estimula además la liberación endógena de norepinefrina. Se utiliza en infusión intravenosa continua a dosis de 0,5 a 10 microgramos/kg/min y viene en ampulas de 200mg en 10 ml. Se puede disolver en solución salina, en dextrosa al 5% o en solución salina glucosada así como ringer lactato. No debe mezclarse con bicarbonato. Un ampula disuelta en 250 ml de solución resulta en una concentración de 80 microgramos por mililitro y disuelta en 500ml de 40 microgramos por mililitro.

La dosis inicial puede ser de 2-5mcg/kg/min monitoreando estrictamente los signos vitales y la diuresis así como controlando el goteo según respuesta. La noradrenalina (Levophed) puede emplearse como alternativa en casos resistentes a la epinefrina ya que también es un potente vasopresor que a diferencia de la epinefrina esta no es beta 2 agonista. Se utiliza en infusión de 4mg en 250ml de solución glucosada al 5% a goteo de 2 a 20 microgramos por minuto y regular según respuesta. Otra droga útil es el glucagón sobre todo en pacientes beta bloqueados. La dosis del glucagón es de 1mg por vía IM o SC o 0,25 a 0,5 mg por vía IV.

- **Combatir los efectos inmunológicos**

Los antihistamínicos bloquean los receptores H1 y H2 contrarrestando los efectos de la histamina liberada en grandes cantidades en la anafilaxia²⁰. De preferencia se deben utilizar de manera simultánea antihistamínicos H1 y H2 ya que se ha visto mejores resultados con la combinación de ambos.

Clorfenamina 10mg a 20 mg por vía IV IM o SC dosis única tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la anafilaxia. Continuar por vía oral una vez estabilizado el cuadro

Difenhidramina 1 a 2 mg/kg IV lento en no menos de 15 min o IM

Clemastine 2mg IV

Ranitidina 1 a 1,5 mg/kg IV amps de 50 mg

Esteroides por sus efectos inmunosupresores mediante la inhibición de la fosfolipasa A2.

Hidrocortisona de 7-10 mg/kg o 100-500mg IV

Dexametasona 8-24 mg IV si no fue utilizada previamente en la premedicación.

Metil-prednisolona 1-3 mg/kg IV o 80-120 mg IV

- **Prevención de las recaídas**

Tratamientos orales de mantenimiento

Se utiliza un antihistamínico con un esteroide por 3 o 4 días para evitar recaídas, por ejemplo:

Loratadina 10mg tabletas y suspensión de 5mg/5ml tomar diario o cada 12 horas Cetirizina 10 mg tabletas o solución 5mg/5ml: 10 mg diarios

Ciproheptadina tabletas de 4 mg: a dosis de 0,25mg/kg/día

El uso de Ranitidina aunque debatido es aceptable a dosis de 150 a 300 mg PO cada 12 horas.

Clemastine 0,5 -1mg PO cada 12 horas.

Dexametasona 8 mg diarios PO

Prednisona 20 mg diarios PO

Glucagon: Es la droga de elección en pacientes bloqueados por patología cardiovascular o prevención de migraña. Por sus efectos inotrópicos positivos incrementando los niveles de AMP cíclico intracelulares.

Nuevas Drogas

El Omalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado sintetizado con DNA recombinante y dirigido contra las IgE ha sido eficaz en el tratamiento del asma, edema angioneurótico y otras alergias. Aun por probar en los casos de anafilaxia pero podría ser un arma promisorio de profilaxis o tratamiento de estas reacciones donde hay una participación importante de las IgE^{21,22}.

Aspectos Medico-legales.

En la medida que el conocimiento crece se ramifican las especialidades. La oncología clínica es una especialidad bien establecida desde hace décadas y se ocupa fundamentalmente del manejo clínico del cáncer incluyendo su tratamiento médico con drogas antineoplásicas, siendo en conjunto con la radioterapia y la cirugía, uno de los pilares principales del equipo multidisciplinario que se ocupa de la atención integral del cáncer. El caudal de conocimientos en torno a esta especialidad, cada vez más amplio, así como la incorporación constante de nuevas drogas, obliga a una formación más exigente del personal que administra la quimioterapia. Por muchos años la quimioterapia antineoplásica fue utilizada por otras especialidades hasta de forma indiscriminada, sin embargo en la actualidad se recomienda que la administración de estos medicamentos se haga bajo la supervisión directa de un especialista debidamente entrenado y acreditado.

Errores más frecuentes:

- No pensar en el diagnóstico de anafilaxia en un paciente con síncope e hipotensión
- Retardo en el inicio del tratamiento con epinefrina
- No identificar la causa de la anafilaxia
- Administración de una droga a la cual el paciente ya es alérgico, por interrogatorio deficiente.
- Administrar tratamiento sin un consentimiento informado.
- Administrar tratamiento sin infraestructura hospitalaria adecuada.
- Administrar tratamiento sin los conocimientos y experiencia requeridos.

Referencias

1. Sullivan T J. Drug Allergy. In *Allergy, Principles and Practice*, 3rd Ed, Vol 2. Eds. Middleton E, Reed C, Ellis E, Adkinson N F and Yunginger JW. C Mosby, St Louis, Chapter 65, pp 1523-1533, 1988.
2. Mellon MH, Schatz M, Paterson. *Drug Allergy in Manual of Allergy and Immunology*. Ed. Lawlor GJ, Fischer TJ. Little Brown and Company, Boston. Chapter 12, pp 742-271, 1988.
3. Sullivan TJ. Diagnosis and Management of Drug Allergy. In *Current Views in Allergy and Immunology*. School of Medicine, Medical College of Georgia, Atlanta, pp 1-15, 1993.
4. Castells MC. Hypersensitivity to antineoplastic agents. *Curr Pharm Des*. 2008;14(27):2892-901.
5. Bouchireb K, Dodille A, Ponvert C, Gouraud F, Dubrel M, Brugières L. Management and successful desensitization in methotrexate-induced anaphylaxis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Feb;52(2):295-7.
6. Oltmans R, van der Vegt SG. Serious allergic reaction to administration of epirubicin. *Neth J Med*. 2003 Jun; 61(6):226-7.
7. Klastersky J Adverse effects of the humanized antibodies used as cancer therapeutics. *Curr Opin Oncol*. 2006 Jul;18(4):316-20.
8. Tada K, Ito Y, Hatake K, Okudaira T, Watanabe J, Arakawa M, Miyazato M, Irie T, Mizunuma N, Takahashi S, Aiba K, Horikoshi N, Kasumi F. Severe infusion reaction induced by trastuzumab: a case report. *Breast Cancer*. 2003;10(2):167-9.
9. Taguchi A, Takeshita S, Machida R, Hori Y, Aida K, Furuya U, Ohe E, Murase T, Shinozuka N, Ayabe T, Mori H. Anaphylaxia induced by etoposide-- a case report. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2003 Aug;30(8):1187-9.
10. Siddall SJ, Martin J, Nunn AJ. Anaphylactic reactions to teniposide. *Lancet*. 1989 Feb 18;1(8634):394.
11. Santini G, Tonini D, Salermo A. et al: Idiosyncratic reaction after oxaliplatin infusion. *Ann Oncol* 2001, 12: 132-133.
12. Lee MY, Yang MH, Liu JH, Yen CC, Lin PC, Teng HW, Wang WS, Chiou TJ, Chen PM. Severe anaphylactic reactions in patients receiving oxaliplatin therapy: a rare but potentially fatal complication. *Support Care Cancer*. 2007 Jan;15(1):89-93. Epub 2006 Jul 25.
13. Mehra KK, Gogtay NJ, Ainchwar R, Bichile LS. Hypersensitivity to intravenous ondansetron: a case report. *J Med Case Reports*. 2008 Aug 14;2:274.
14. Kemp SF, deShazo RD. Prevention and treatment of anaphylaxis. *Clin Allergy Immunol*. 2008;21:477-98.
15. Kemp SF, Lockey RF, Simons FE; World Allergy Organization ad hoc Committee on Epinephrine in Anaphylaxis. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy*. 2008 Aug;63(8):1061-70.
16. Pongracic JA, Kim JS. Update on epinephrine for the treatment of anaphylaxis. *Curr Opin Pediatr*. 2007 Feb;19(1):94-8.
17. Zanotti KM, Markman M. Prevention and management of antineoplastic-induced hypersensitivity reactions. *Drug Saf*. 2001;24 (10):767-79.
18. Bernstein BJ. Docetaxel as an alternative to paclitaxel after acute hypersensitivity reactions *Ann Pharmacother*. 2000 Nov; 34(11):1332-5.
19. Klimek L. Modern treatment concepts of anaphylactic reactions *Med Monatsschr Pharm*. 2008 Aug; 31(8):291-6; quiz 297-8.
20. Fath JJ, Cerra FB. The therapy of anaphylactic shock. *Drug Intell Clin Pharm*. 1984 Jan;18(1):14-21.
21. Jones JD, Marney SR Jr, Fahrenholz JM. Idiopathic anaphylaxis successfully treated with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Nov;101(5):550-1.
22. Piascik P. Omalizumab: a novel monoclonal antibody for treatment of allergic disease. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2002 Mar-Apr;42(2):356, 358.