

Una mirada hacia la Anafilaxia

A look into Anaphylaxis

Maria Elena Tello-Cajiao ¹, Laura del Mar Vásquez ²

¹ Grupo Interinstitucional Medicina Interna (GIMI1). Especialización Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia

² Clínica Imbanaco - Quirónsalud, Cali, Colombia

Correspondencia: Maria Elena Tello-Cajiao
Correo: malenatello.315@gmail.com

Palabras clave: anafilaxia, hipersensibilidad, hipersensibilidad a los alimentos, hipersensibilidad a las drogas, venenos de artrópodos, adrenalina

Keywords: Anaphylaxis, hypersensitivity, food hypersensitivity, drug hypersensitivity, arthropod venoms, epinephrine

Citación: Tello-Cajiao ME, Vásquez LM. Una mirada hacia la Anafilaxia. *ijEPH*. 2022; 5(2): e-9888. Doi: 10.18041/2665-427X/ijeph.2.9888.

Conflicto de interés

Las autoras declaran no tener conflictos de interés.

In Memoriam

En memoria de nuestro querido amigo y colega Dr. Juan Camilo Falla Martínez, a quien siempre recordaremos con cariño.

Resumen

Introducción: La anafilaxia es la presentación más grave y potencialmente letal de las reacciones alérgicas sistémicas agudas. La comprensión de sus mecanismos permite un mejor abordaje diagnóstico y terapéutico.

Objetivo: exponer los conceptos clave de los mecanismos de la anafilaxia, su diagnóstico y manejo en la práctica clínica.

Métodos: se realizó una sinopsis de los principales conceptos sobre los mecanismos, diagnóstico y manejo de la anafilaxia en la práctica clínica de acuerdo con la revisión presentada en el congreso de la Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI) Capítulo Valle, Universidad Libre: “Un enfoque multidisciplinario con visión latinoamericana” los días 13 y 14 de mayo de 2022.

Resultados: la anafilaxia puede afectar al 5% de las personas alguna vez en su vida. Los principales alérgenos son medicamentos, alimentos y veneno de himenópteros, pero la causa puede variar a lo largo del ciclo vital. El diagnóstico se realiza con los criterios de la Organización Mundial de la Alergia y se confirma con la determinación de triptasa sérica en caso de duda. El tratamiento de primera línea es la adrenalina intramuscular. Al superar el episodio siempre es necesaria la evaluación por un experto en alergias.

Conclusión: identificar y tratar adecuadamente la anafilaxia salva vidas. En el abordaje del paciente con anafilaxia es importante identificar el alérgeno y los factores asociados al episodio, con el fin de prevenir uno nuevo.

Abstract

Introduction: Anaphylaxis is the most severe and potentially lethal presentation of acute systemic allergic reactions. Understanding its mechanisms provides a better diagnostic and therapeutic approach.

Objective: To present the key concepts of the mechanisms of anaphylaxis, its diagnosis, and its management in clinical practice.

Methods: A summary of the main concepts on the mechanisms, diagnosis, and management of anaphylaxis in clinical practice was made according to the review presented at the congress of the Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI) Capítulo Valle, Universidad Libre: “A multidisciplinary approach with a Latin American vision” on May 13th and 14th, 2022.

Results: Anaphylaxis may affect 5% of people at some time in their lives. The main allergens are drugs, food, and Hymenoptera venom, but the cause may vary throughout the life cycle. The diagnosis is made according to the criteria of the World Allergy Organization and is confirmed by the determination of serum tryptase in case of doubt. Adrenaline intramuscular is the first line of treatment. Once the episode is over, evaluation by an allergy expert is always necessary.

Conclusion: identification and adequate treatment of anaphylaxis save lives. In the approach to the patient with anaphylaxis, it is important to identify the allergen and the factors associated with the episode to prevent a new one.

Introducción

La anafilaxia es la presentación más grave de las reacciones alérgicas sistémicas agudas. Se trata de una reacción de hipersensibilidad potencialmente letal iniciada por mecanismos inmunológicos específicos contra un estímulo definido, a dosis que normalmente serían toleradas por la mayoría de los individuos expuestos (1). En su presentación clínica pueden verse afectados uno o más órganos, pero no siempre se encuentran los signos clásicamente descritos como el compromiso cutáneo, la hipotensión o el shock (2). Los principales alérgenos involucrados en episodios de anafilaxia son los medicamentos en las mujeres (31-62%), y los alimentos o veneno de himenópteros en los hombres (23-34%). Las causas idiopáticas son posibles hasta en el 22% de los casos (1,3,4).

La incidencia global de reacciones anafilácticas se encuentra entre 50 a 110 episodios por cada 100,000 personas-año, con una prevalencia estimada de 0.3 a 5.1% (1). La recurrencia es posible hasta en la mitad de los casos, por eso es muy importante identificar el alérgeno asociado a la reacción (5). La mortalidad por anafilaxia se ubica entre 0.03 a 0.51 casos por millón de personas-año, siendo los alimentos y veneno de himenópteros los alérgenos más comúnmente asociados con la mortalidad; estos últimos, responsables del 20% de las reacciones anafilácticas fatales (2,3). En Colombia, aunque la epidemiología de la prevalencia e incidencia de las reacciones alérgicas en general es escasa, estudios han mostrado que las reacciones a medicamentos y a alimentos se encuentran entre las más comunes, 36 y 27% respectivamente (6-9). En esta revisión se exponen brevemente conceptos claves de los mecanismos de la anafilaxia, su diagnóstico y manejo en la práctica clínica.

Mecanismos, fenotipos y endotipos de la anafilaxia

La célula clásicamente involucrada en la reacción anafiláctica es el mastocito; una célula inmune derivada del linaje mielóide presente en los tejidos, que sirven de entrada a antígenos del ambiente externo como la piel, el tracto respiratorio y el gastrointestinal. También hacen parte del tejido conectivo que rodea a vasos sanguíneos, músculo liso y mucosas, desempeñando funciones principalmente reguladoras en la homeostasis vascular (10). El mastocito se caracteriza por poseer en su interior gránulos que contienen sustancias como histamina, prostaglandina D, triptasa, bradiquinina, leucotrienos, heparina, factor activador de plaquetas y citoquinas, que se exponen en los tejidos cuando la célula se activa y se degranula, iniciando una reacción inmunológica que se desborda (10,11).

En general, hay dos formas de activación del mastocito: inmunológica y no inmunológica. La más conocida es la activación inmunológica mediada principalmente por moléculas específicas de inmunoglobulina E (IgE) adheridas a la membrana celular. Estas sirven como receptores de alérgenos e inician señales intracelulares que causan la degranulación del mastocito y son mayoritariamente observadas en reacciones anafilácticas provocadas por alimentos, medicamentos y picaduras de insectos. Otros tipos de activación menos frecuentes son las mediadas a través de moléculas de Inmunoglobulina G (IgG) y aquellas desencadenadas por la interacción entre células T con el

complejo mayor de histocompatibilidad tipo I. La activación no inmunológica se da por interacción del alérgeno con receptores Tipo Toll (Toll Like Receptors), anafilotoxinas, degranulación directa, estimulación del receptor KIT del mastocito o de receptores específicos para medicamentos y hormonas en la membrana celular (1,10,12). Pese a la enorme importancia del mastocito en esta condición, los mecanismos de la anafilaxia no se limitan a una sola célula. Hay descritos al menos cuatro fenotipos con su respectivo endotipo, en los que la célula protagonista y los mediadores inflamatorios pueden variar.

En primera instancia está la anafilaxia por IgE y no IgE mediada descrita anteriormente, en la que el mastocito y el basófilo son las principales células y sus mediadores bioquímicos destacados son la histamina y la triptasa. Los efectos clínicos más llamativos de este fenotipo son: eritema, prurito, urticaria, disnea, vomito, náusea, diarrea y colapso cardiovascular (11). El fenotipo de liberación de citoquinas es mediado por activación de células T, macrófagos y monocitos. Produce una importante descarga de citoquinas proinflamatorias como Interleuquina 6 (IL6) y Factor de Necrosis Tumoral (TNF). Sus principales efectos clínicos son: fiebre, escalofríos, náuseas, cefalea, hipotensión y desaturación (13). También existe un fenotipo mixto que resulta de la activación combinada de mastocitos, basófilos, linfocitos T y células de los sistemas fagocíticos, produciendo sinergia de los efectos clínicos mediados por cada biomarcador liberado. Por último, se ha descrito un mecanismo de activación de mastocitos y basófilos a través de anafilotoxinas producidas en la activación del complemento (C5a, C4a), las cuales potencian la degranulación de estas células con efectos en los sistemas cardiovascular y respiratorio, llevando a hipotensión y desaturación (1,13,14).

Factores y cofactores

A lo largo del ciclo vital existen diferentes factores de riesgo que pueden predisponer a un episodio de anafilaxia o dificultar su diagnóstico. En los niños muy pequeños el diagnóstico puede ser un reto, ya que generalmente no logran expresar sus síntomas con claridad, así como tampoco pueden indicar la exposición puntual a un alérgeno determinado, lo que dificulta la identificación temprana de la anafilaxia. En el caso de los adolescentes y adultos jóvenes, las conductas de riesgo para sobresalir o encajar en un grupo social pueden llevarlos a exponerse de manera intencionada a un alérgeno conocido. En adultos mayores, la polifarmacia y las comorbilidades elevan las probabilidades de anafilaxia. Otros factores como la atopia, el asma, la mastocitosis, las alteraciones mentales y la enfermedad cardiovascular subyacente, también aumentan el riesgo.

El uso de medicamentos intravenosos comparados con los orales se relaciona con una mayor biodisponibilidad y un riesgo potencial de alergia severa. Por otro lado, algunos fármacos dificultan el tratamiento de la anafilaxia. Este es el caso de los betabloqueadores que, aunque no aumenta el riesgo de anafilaxia, interfieren en su manejo al dificultar la acción de la adrenalina. Factores como el estrés emocional, el ejercicio, los cambios de rutina, las infecciones, el síndrome premenstrual, los antiinflamatorios no esteroideos, los antiácidos, el alcohol, entre otros, se comportan como cofactores que, en sinergia con el alérgeno, disminuyen

Tabla 1. Criterios actualizados de la Organización Mundial de la Alergia para el diagnóstico de anafilaxia

<p>Criterio 1: Aparición aguda de síntomas (minutos a horas) consistentes en compromiso de piel, mucosas o ambas, ya sea con prurito, urticaria, eritema, entre otros y al menos uno de los siguientes hallazgos:</p>	<p>√ Compromiso respiratorio: disnea, sibilancias-broncoespasmo, estridor, hipoxemia</p> <p>√ Compromiso circulatorio: hipotensión o síntomas de disfunción orgánica.</p> <p>√ Síntomas gastrointestinales graves: dolor abdominal, vómito</p>
<p>Criterio 2: Aparición aguda (minutos a pocas horas) de hipotensión, broncoespasmo o compromiso laríngeo como estridor, cambios de la voz, odinofagia, después de la exposición a un alérgeno conocido o altamente probable, incluso en ausencia de los típicos cambios en piel.</p>	

el umbral de tolerancia y aumentan el riesgo de desarrollar un episodio de anafilaxia (1,2,5).

Síntomas y diagnóstico de la anafilaxia

El diagnóstico de la anafilaxia es eminentemente clínico. Sus síntomas están en relación con el efecto sistémico de los mediadores liberados durante la activación inmune. Por ejemplo, la histamina produce vasodilatación, edema, broncoconstricción, estridor, disnea, aumento de la secreción de moco, entre otros (11). En el 2020 la Organización Mundial de la Alergia propuso dos criterios clínicos para el diagnóstico de la anafilaxia, siendo necesaria la presencia de uno solo para su diagnóstico (Tabla 1) (1).

Pese a que las manifestaciones cutáneas son características de las reacciones anafilácticas en su mayoría, hasta el 20% de los casos pueden no presentarlas. Si existieran dudas del diagnóstico, se recomienda la determinación de triptasa sérica, una endoproteasa presente de forma exclusiva en los gránulos de mastocitos, la cual se eleva en anafilaxia y permite soportar el diagnóstico (1,2).

La adrenalina en la anafilaxia

Ante el diagnóstico de anafilaxia la primera línea de tratamiento es la adrenalina (1). Sin embargo, regularmente se da prioridad a otro tipo de intervenciones como el uso de antihistamínicos o corticoides. En el estudio de Cardona y colaboradores (2017)

se registró que en Colombia se aplicó adrenalina solo al 60% de los casos que cumplieron criterios de anafilaxia, mientras que los antihistamínicos y corticoides se administraron en más del 90% de los episodios, lo que refleja un grave problema en el tratamiento oportuno de esta condición (15,16).

La adrenalina o epinefrina es una catecolamina agonista de receptores alfa y beta, cuyos efectos dependen de la dosis aplicada. A dosis baja predominan los efectos beta, mientras que las dosis altas favorecen los alfa (17). El alivio de síntomas que genera la adrenalina se da por efectos beta entre los cuales se citan: el crono e inotropismo positivos que mejoran el gasto cardíaco y aumentan la presión arterial, la relajación de músculo liso bronquial con la consecuente broncodilatación y el alivio de los síntomas respiratorios. También produce inhibición de la liberación de mediadores de mastocitos y basófilos, a través de una mayor producción de AMPc, lo que limita los efectos desbordados de la respuesta inmunológica (2,7). Por lo anterior, los estudios indican que, entre más pronto se aplique la primera dosis de adrenalina intramuscular, mejores desenlaces clínicos se obtendrán en el manejo del episodio (18). En la Figura 1 se expone un esquema basado en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Alergia que permite sintetizar el uso adecuado de la adrenalina en un episodio de anafilaxia (1).

La vía intramuscular ha demostrado ser la que más rápido alcanza concentraciones terapéuticas en un tiempo aproximado

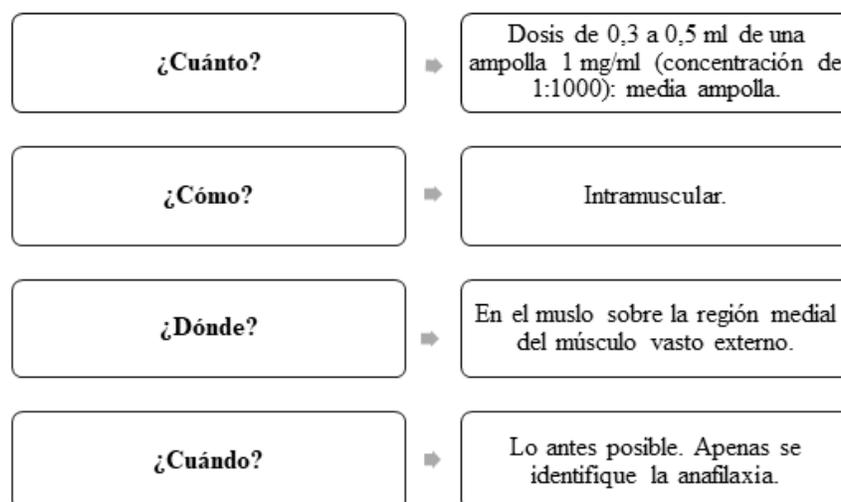


Figura 1. Esquema de uso práctico de aplicación de adrenalina en un episodio de anafilaxia

de 8 minutos tras su aplicación. La mayoría de autoinyectores tienen una concentración de 300 mcg (0.3 ml), que fácil y rápidamente pueden ser aplicados en la región del musculo vasto externo en escenarios extrahospitalarios (18). También se han venido estudiando otras rutas de aplicación alternas como la vía sublingual o intranasal, pero hasta el momento la ruta de elección es la intramuscular.

La rapidez en la aplicación determina el éxito y disminuye la probabilidad de hacer refractariedad, evitando la necesidad de dosis repetidas del fármaco, la progresión de la inflamación o, la presentación tardía de un cuadro más grave en los casos de anafilaxia bifásica. Cuando persisten los síntomas, se recomienda repetir la dosis cada 5 a 15 minutos, pero nunca a una dosis superior de 0.5 ml por aplicación. Posteriormente, se pueden administrar otras medidas como antihistamínicos, corticoides, líquidos, entre otros (1,17,18). Al superar el episodio, siempre se debe dirigir al paciente hacia la consulta de un médico experto en alergias (alergólogo) con el objetivo de identificar el alérgeno, desensibilización si fuera necesario o establecer medidas preventivas como el uso de autoinyectores de adrenalina (1).

Los efectos adversos graves de la adrenalina son raros y están relacionados con la sobredosis o la interacción con otros fármacos, pudiendo aparecer arritmias ventriculares, isquemia miocárdica, crisis hipertensiva o hemorragia intracraneal. Los efectos leves son más frecuentes pero transitorios, algunos de ellos como la ansiedad, mareos, cefalea o palpitaciones desaparecerán en el transcurso de la observación del paciente (1,2).

Conclusión

La anafilaxia es una reacción alérgica grave que constituye una urgencia vital. Requiere rápida identificación y tratamiento con adrenalina intramuscular a dosis adecuadas. Otras intervenciones terapéuticas sintomáticas pueden usarse, pero no deben retrasar el uso de adrenalina. En el abordaje del paciente, siempre se debe tratar de identificar el alérgeno y los factores asociados al episodio para hacer prevención de uno posterior. Al superar el episodio de anafilaxia, todos los pacientes deben ser valorados por un médico experto en alergias.

Referencias

1. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organization J.* 2020; 13(10): 100472. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100472
2. Cardona V, Álvarez-Perea A, Ansotegui-Zubeldia IJ, Arias-Cruz A, Ivancevich JC, González-Díaz SN, et al. Clinical practice guide for anaphylaxis in Latin America (Galaxia-Latam). *Rev Alerg Mex.* 2019; 66: 1-39. DOI: 10.29262/ram.v66i6.588
3. Umasunthar T, Leonardi-Bee J, Turner PJ, Hodes M, Gore C, Warner JO, et al. Incidence of food anaphylaxis in people with food allergy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Experim Allergy.* 2015; 45(11): 1621-36. DOI: 10.1111/CEA.12477

4. Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global trends in anaphylaxis epidemiology and clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(4): 1169. DOI: 10.1016/J.JAIP.2019.11.027
5. Yu JE, Lin RY. The Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018; 54(3): 366-74. DOI: 10.1007/s12016-015-8503-x
6. Solé D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosário NA, Arduoso LRF, et al. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA). *Clinics (Sao Paulo).* 2011; 66(6): 943-7. DOI: 10.1590/S1807-59322011000600004
7. Caraballo L, Zakzuk J, Lee BW, Acevedo N, Soh JY, Sánchez-Borges M, et al. Particularities of allergy in the Tropics. *World Allergy Organization J.* 2016; 9(1): 1-44. DOI: 10.1186/S40413-016-0110-7
8. Sánchez J, Sánchez A. Epidemiology of food allergy in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015; 43(2): 185-95. DOI: 10.1016/J.ALLER.2013.07.001
9. Beltrán-Cárdenas CE, Granda-Restrepo DM, Franco-Aguilar A, Lopez-Teros V, Arvizu-Flores AA, Cárdenas-Torres FI, et al. Prevalence of food-hypersensitivity and food-dependent anaphylaxis in colombian schoolchildren by parent-report. *Medicina (B Aires).* 2021; 57(2): 146. DOI: 10.3390/MEDICINA57020146
10. Krystel-Whittemore M, Dileepan KN, Wood JG. Mast cell: A multi-functional master cell. *Front Immunol.* 2016; 6: 620. Doi: 10.3389/FIMMU.2015.00620/BIBTEX
11. Thangam EB, Jemima EA, Singh H, Baig MS, Khan M, Mathias CB, et al. The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: The hunt for new therapeutic targets. *Front Immunol.* 2018; 9: 1873. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01873
12. da Silva EZM, Jamur MC, Oliver C. Mast Cell Function: A new vision of an old cell. *J Histochem Cytochem.* 2014; 62(10): 698-738. DOI: 10.1369/0022155414545334
13. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2017; 140(2): 335-48. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.003
14. 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”? *Int J Mol Sci.* 2017; 18(6):1223. Doi: 10.3390/IJMS18061223
15. Cardona V, Álvarez-Perea A, Ansotegui IJ, Arias-Cruz A, González-Díaz SN, Latour-Staffeld P, et al. Manejo de la anafilaxia en América Latina: situación actual. *Rev Alerg Mex.* 2017; 64(2): 171-7. Doi: 10.29262/RAM.V64I2.250

16. Ribeiro MLKK, Chong Neto HJ, Rosario Filho NA. Diagnosis and treatment of anaphylaxis: there is an urgent need to implement the use of guidelines. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017; 15(4): 500-6. Doi: 10.1590/S1679-45082017RW4089

17. Ring J, Klimek L, Worm M. Adrenaline in the acute treatment of anaphylaxis. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115(31-32): 528. Doi: 10.3238/arztebl.2018.0528

18. Simons FER, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108(5):871-3. Doi: 10.1067/MAI.2001.119409.

©Universidad Libre 2022. Licence Creative Commons CCBYNC-ND-4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

