

Adverse immune reactions and non-immune medications for perioperative use

Reacciones adversas inmunitarias y no inmunitarias a fármacos de uso perioperatorio

Sandra Nora González-Díaz,¹ Alfredo Arias-Cruz,¹ Olga Patricia Monge-Ortega²

Abstract

Reactions to medications can occur through a mechanism mediated by immunoglobulin or otherwise, not both. Drug allergy is a type of adverse reaction to the drug and comprises a range of hypersensitivity reactions mediated by different immunological mechanisms with diverse clinical manifestations. A rate of 3.2 fatal cases of anaphylaxis associated with drugs per 100,000 inhabitants per year is estimated, which seems to be approximately 10 times higher in hospitalized patients. The incidence of perioperative anaphylactic reactions is estimated at 1 in 10,000-20,000 anesthetic procedures. The diagnosis is based on a careful clinical history and physical examination. In some cases, skin tests, progressive challenges and methods to induce tolerance to the medication may be required. In hospitalized patients and at perioperative intervals, muscle relaxants, neuroleptics and morphinomimetics are frequently used and adverse reactions may occur to these drugs. This review shows a general description of the reactions of these medications, emphasizes allergic reactions and analyzes strategies for the diagnosis and treatment of these reactions.

Keywords: Allergy; Drug; Perioperative; Neuroleptic; Adverse reaction to the drug; Immunology

Este artículo debe citarse como: González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Monge-Ortega OP. Reacciones adversas inmunitarias y no inmunitarias a fármacos de uso perioperatorio. Rev Alerg Mex. 2019;66(1):99-114

ORCID

Sandra Nora González-Díaz, 0000-0002-3612-0042; Alfredo Arias-Cruz, 0000-0002-4077-4225; Olga Patricia Monge-Ortega, 0000-0002-6195-417X

¹Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica, Monterrey, Nuevo León, México

²Hospital San Juan de Dios, Departamento de Alergias, San José, Costa Rica

Correspondencia: Alfredo Arias-Cruz.
aarias45@hotmail.com

Recibido: 2018-08-19
Aceptado: 2018-09-10
DOI: 10.29262/ram.v66i1.541



Resumen

Las reacciones a medicamentos pueden ocurrir por mecanismos mediados o no por inmunoglobulina E. La alergia a fármacos es un tipo de interacción adversa y comprende una gama de reacciones de hipersensibilidad mediadas por distintos mecanismos inmunológicos con diversas manifestaciones clínicas. Se estima una tasa anual de 3.2 casos fatales de anafilaxia asociados con los fármacos por cada 100 000 habitantes, que parece ser aproximadamente 10 veces mayor en los pacientes hospitalizados. La incidencia de reacciones anafilácticas perioperatorias se estima en uno de cada 10 000-20 000 procedimientos anestésicos. El diagnóstico se basa en una cuidadosa historia clínica y en el examen físico. En algunos casos pueden requerirse pruebas cutáneas, pruebas de retos progresivos y procedimientos de inducción de tolerancia al medicamento. En los pacientes hospitalizados y en el intervalo perioperatorio frecuentemente se emplean relajantes musculares, neurolepticos y morfomiméticos, por lo que pueden presentarse respuestas adversas a estos fármacos. En esta revisión se hace énfasis en las reacciones alérgicas a los medicamentos y se abordan estrategias para su diagnóstico y manejo.

Palabras clave: Alergia; Fármaco; Perioperatorio; Reacción adversa a medicamentos; Inmunología

Abreviaturas y siglas

ELISA, ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas
IgE, inmunoglobulina E

PLL, poli-L-lisina
RAM, reacciones medicamentosas alérgicas
RIA, radioinmunoensayo
SNM, síndrome neuroleptico maligno

Antecedentes

Las reacciones a fármacos pueden ocurrir tanto por un mecanismo mediado por IgE como por un mecanismo no mediado por IgE. La alergia a fármacos es un tipo de reacción adversa a los medicamentos y comprende una gama de reacciones de hipersensibilidad mediadas por distintos mecanismos inmunológicos con diversas manifestaciones clínicas. Este tipo de reacciones adversas a medicamentos (RAM) puede dar lugar a un retraso para dar el tratamiento que el paciente necesita, que se puede reflejar en la morbimortalidad. Debido al gran número de síntomas asociados con la enfermedad, el diagnóstico es muchas veces difícil y constituye un verdadero reto.

Debido a lo anterior, es necesario referir al paciente a un alergólogo para su intervención pronta y oportuna en la identificación, diagnóstico y tratamiento de la alergia a medicamentos. El diagnóstico se basa en una cuidadosa historia clínica y en el examen físico. En algunos casos, pueden requerirse pruebas cutáneas, retos progresivos y procedimientos de inducción de tolerancia a la droga. El manejo más eficaz para el tratamiento de la alergia a medicamentos es evitar o interrumpir el uso del fármaco

causante. Debe tomarse en cuenta la reactividad cruzada entre los medicamentos al elegir los agentes alternativos, de existir otra opción para sustituir un fármaco en particular al que el paciente es alérgico, la inducción de procedimientos de tolerancia a las drogas puede ser considerada para provocar tolerancia temporal a esta. Las terapias adicionales pueden incluir antihistamínicos orales, corticosteroides tópicos y, en casos graves, corticosteroides sistémicos. De ocurrir una anafilaxia, el tratamiento de primera línea es la epinefrina.^{1,2} La anafilaxia debida a la hipersensibilidad alérgica y no alérgica a las drogas es una reacción aguda fatal o potencialmente fatal. Se estima una tasa de 3.2 casos fatales de anafilaxia asociada con las drogas por cada 100 000 habitantes por año y esta parece ser aproximadamente 10 veces mayor en los pacientes hospitalizados.

Los agentes más comúnmente causantes de la anafilaxia en pacientes hospitalizados son los relajantes musculares, látex, antibióticos, fármacos inductores de la anestesia, expansores de plasma, seguidos de anestésicos locales y medios de contraste yodados, entre otros.³ La incidencia de reacciones anafilácticas perioperatorias se estima que es de uno

entre cada 10 000-20 000 procedimientos anestésicos.⁴ Es muy importante la detección preoperatoria del antecedente de alergia a medicamentos para prevenir reacciones adversas y utilizar medicamentos profilácticos. Esta revisión comprende tres de los principales grupos de fármacos que se utilizan con frecuencia en el periodo perioperatorio: los morfomiméticos, los neurolepticos y los relajantes musculares. Se muestra información general sobre las reacciones mediadas por IgE y las no mediadas por este mecanismo, haciendo énfasis en las reacciones alérgicas a estos medicamentos y las estrategias para el diagnóstico y manejo estas reacciones.

Reacciones a los relajantes musculares

La familia de los relajantes musculares incluye fármacos como el suxametonio, atracurio, mivacuronio, vecuronio, pancuronio, rocuronio y el cisatracurio. En la población general, los fármacos bloqueantes neuromusculares son las sustancias desencadenantes más comunes de anafilaxia asociada con anestesia general.^{5,6,7} La epidemiología francesa sugiere que estos medicamentos están involucrados en 54 a 60 % de las reacciones,⁸ sin embargo, en Noruega se reporta que son responsables de 93.2 % de las reacciones y en Estados Unidos de 11.1 %.⁹

La reactividad cruzada entre los fármacos bloqueadores neuromusculares se puede dar hasta en 60 a 84 % de los casos.^{5,10} Esta reactividad puede darse entre relajantes de diferente estructura química, por ejemplo, entre aminoesteroides y componentes de benzilisoquinolina.

Fisiopatología

Estas reacciones pueden ocurrir tanto por un mecanismo mediado por IgE como por uno no mediado por IgE. Los agentes bloqueantes neuromusculares pueden causar anafilaxia alérgica con o sin que el paciente tenga una sensibilización por administración previa de estos fármacos. Muchos productos usados comúnmente como los cosméticos, los champús y fármacos para la tos contienen iones de amonio cuaternario en su estructura química, similar a la encontrada en los fármacos bloqueantes neuromusculares.⁷ En cuanto al mecanismo no mediado por IgE, estos fármacos pueden actuar como liberadores de histamina y producir cuadros anafilácticos no inmunológicos. Existen factores de riesgo definidos para las reacciones alérgicas a estos fármacos como

las reacciones alérgicas previas a estos y el uso de relajantes musculares con "cadena flexible", además de los factores de riesgo específicamente para anafilaxia tales como anafilaxia previa y el antecedente de mastocitosis. Se han considerado también factores de riesgo para reacciones de hipersensibilidad grave la edad avanzada, asma, la hipertensión y los fármacos antihipertensivos.¹¹

Los niveles de triptasa basal en suero se han encontrado aumentados en pacientes con reacciones graves, hallazgo que puede traducir que este biomarcador es útil para la identificación de pacientes en riesgo.^{11,12} La exposición a factores ocupacionales en profesionales de peluquería y panadería aumenta la sensibilización a los fármacos bloqueadores neuromusculares y a los compuestos de iones de amonio cuaternario utilizados en peluquería.¹³ Se ha reportado alta prevalencia (53 %) de sensibilización al amonio cuaternario, el determinante alérgico de los agentes bloqueantes neuromusculares, en pacientes con hipersensibilidad alérgica a los antibióticos del grupo quinolonas.¹⁴

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las manifestaciones clínicas ocurre inmediatamente entre cinco y 10 minutos después de la ingestión del fármaco. Las características clínicas pueden ser las de una reacción anafiláctica y más comúnmente incluyen hipotensión, taquicardia, bradicardia, broncoespasmo, urticaria, angioedema o erupción maculopapular en la piel.^{15,16} Pueden haber otras complicaciones cardíacas menos frecuentes como el infarto del miocardio (1.6 a 5 %), insuficiencia cardíaca (1 a 6 %), arritmias (0.37 a 20 %) y paro cardíaco (1.86:10000).¹⁷ A nivel respiratorio se pueden presentar, aunque de forma infrecuente, tromboembolismo pulmonar (1.69 %), atelectasias y broncoaspiración (1:4000 pacientes). A nivel neurológico puede haber disfunción cognitiva posoperatoria, que ocurre en 9.9 % de los pacientes. Pudiera existir también lesión renal en 1 a 5 % de los casos. Además, se pueden presentar manifestaciones clínicas sin anafilaxia tales como rubor, eritema y urticaria a nivel cutáneo, angioedema, broncoespasmo y, en 20 a 30 % de los pacientes, náuseas, vómitos,¹⁷ así como diarrea. La hipertermia maligna es un desorden farmacogenético que puede ocurrir en al menos 1 de 3000 procedimientos anestésicos y se ha asociado con el uso de los agentes bloqueantes neuromuscu-

lares despolarizantes (por ejemplo, succinilcolina), sin embargo, se ha descrito la instauración tardía de hipertermia maligna en pacientes que han recibido el anestésico rocuronio, agente bloqueante neuromuscular no despolarizante.¹⁸

Diagnóstico

La historia clínica y su relación con el agente causal¹⁹ es muy importante para el diagnóstico, se debe definir el tiempo de aplicación del fármaco y la aparición de los síntomas.⁷ Además, pruebas específicas pueden ser útiles, entre ellas se encuentra la determinación de la IgE específica, estimando una sensibilidad de 83 a 92 % para el rocuronio, 78 a 84 % para la morfina y 44 % para el suxametonio.²⁰ Esta prueba de determinación de IgE se basa en la detección a nivel sérico de IgE de drogas específicas usando una fase sólida funcionalizada con conjugados fármaco-vehículo mediante inmunoensayo. Los métodos comerciales más ampliamente utilizados son el fluoroimmunoensayo y el ImmunoCAP® (Thermo-Fisher, Uppsala, Suecia), en donde el fármaco se une covalentemente a poli-L-lisina (PLL). A nivel no comercial, el radioinmunoensayo (RIA) o enzimoimmunoanálisis (ELISA) son usados utilizando diferentes acarreadores (albúmina de suero humano, PLL, los espaciadores aminoalifáticos y las estructuras de dendrímero), así como el uso de diferentes fases sólidas (celulosa, sefarosa,).

Las pruebas cutáneas por escarificación e intra-dérmicas, realizadas cuatro a seis semanas después del episodio de anafilaxia,^{15,21,22} han demostrado tener una utilidad incierta.⁷ Existe una incertidumbre

en relación con la especificidad y la sensibilidad de estas, ya que estos agentes pueden inducir una liberación de histamina directa en la piel, incrementando la posibilidad de pruebas con falsos positivos.¹⁰ Sin embargo, un estudio realizado por Tamayo *et al.*,²³ demuestra que la prevalencia de pacientes con pruebas cutáneas por escarificación positivas a los fármacos perioperatorios es de 15.6 %, incluyendo los agentes bloqueantes neuromusculares. En el cuadro 1 se muestran las concentraciones para las pruebas cutáneas para estos fármacos.

Otra prueba diagnóstica y de laboratorio es el nivel de triptasa sérica, el cual puede ser útil en la discriminación de reacciones mediadas y no mediadas por IgE.²⁴ Se debe realizar idealmente a los 40 a 60 minutos luego de iniciada la reacción. Los niveles pico de triptasa ocurren entre los 15 y 120 minutos y la vida media de la triptasa es de 1.5 a 2.5 horas.^{5,7} La anafilaxia se asocia con la degranulación de mastocitos y los niveles circulantes posteriores de la triptasa de los mastocitos se puede utilizar para ayudar al diagnóstico.²⁵ El mivacuronio y el atracurio, pero no el cisatracurio, el rocuronio o el vecuronio, están asociados con anafilaxia mediada por una liberación de mecanismo no alérgico de histamina por las células mastoides. La especificidad de esta prueba es de 89.3 % y la sensibilidad de 64 %.²⁰

La prueba de activación de basófilos, la cual tiene un índice de estimulación ≥ 1.76 y un porcentaje de basófilos activados > 5.01 %, muestra un rendimiento en las reacciones de hipersensibilidad a los fármacos bloqueantes neuromusculares y tiene una sensibilidad de 64 a 85.7 % y una especificidad de

Cuadro 1. Concentraciones para las pruebas cutáneas para los agentes bloqueantes neuromusculares

Fármaco	Concentración no diluida (mg/mL)	Concentración en la prueba cutánea por escarificación	Concentración en la prueba de intradermoreacción	Probabilidad de liberación de histamina
Atracurio	10	No diluido y 1:10	1:1000	+
Cisatracurio	2	No diluido y 1:10	1:100	
Mivacurio	2	No diluido y 1:10	1:200	+
Rocuronio	10	No diluido y 1:10	1:200	+
Pancuronio	2	No diluido y 1:10	1:10	
Vecuronium	2	No diluido y 1:10	1:10	
Suxametonio	50	No diluido y 1:10	1:500	+

Fuente: Crin Ex Alergia. 2010;40:15-31.

100 %, ^{8,20,26} sin embargo, es una prueba muy demandante y no está disponible de rutina.⁷ Otras pruebas disponibles son la liberación de mediadores como la histamina, que tiene una sensibilidad de 65 % para los agentes bloqueantes neuromusculares,²⁰ y la prueba de morfina de amonio cuaternario, con sensibilidad de 84.2 %; esta última es sencilla e idónea para el uso rutinario de laboratorio, es una herramienta valiosa en conjunto con las pruebas cutáneas para el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad a los agentes bloqueantes neuromusculares y tiene un particular interés cuando las pruebas cutáneas no están disponibles o no son fiables o dan resultados poco compatibles con la liberación de mediadores o las características clínicas del paciente.²⁷

Manejo y tratamiento

En pacientes que han presentado una reacción previa puede efectuarse la prueba cutánea por escarificación (*prick*) con una droga alternativa y si esta es positiva, debe evitarse su administración, pero si es negativa debe usarse si es necesaria. Cuando se sospecha una reacción anafiláctica, esta es una emergencia que requiere especial atención a la eliminación súbita de los agentes causantes potenciales, la oxigenoterapia y la titulación de adrenalina, considerada esta última como el tratamiento de primera línea,⁶ además, de una administración de fármacos como la clorfenamina, hidrocortisona, antagonistas de receptores H1 y H2, salbutamol, expansores de volumen y los vasopresores, si es necesario.^{9,12,16,25} Es importante también mantener al paciente en una postura adecuada de acuerdo con las manifestaciones clínicas que presenten, si es factible, la cirugía debe interrumpirse e iniciar inmediatamente el soporte al paciente.¹⁶

La adrenalina debe ser administrada por inyección intramuscular en la medianía del exterior del muslo. El perfil de seguridad de la adrenalina intramuscular es excelente, aunque los pacientes pueden experimentar palidez transitoria, palpitaciones y cefalea. La adrenalina intramuscular (1 mg/mL) debe administrarse a una dosis de 0.01 mL/kg de peso corporal para una dosis total máxima de 0.5 mL. Cuando se utiliza la adrenalina con autoinyectores, los pacientes que pesan entre 7.5 y 25 kg deben recibir una dosis de 0.15 mg y en pacientes que están siendo trasladados entre 25 a 30 kg a una dosis de 0.3 mg. La dosis de adrenalina se puede repetir luego de al menos cinco minutos. Los pacientes que requieren dosis repetidas

por vía intramuscular de adrenalina pueden beneficiarse de una infusión de adrenalina. Estos pacientes deben ser monitorizados con electrocardiogramas seriados, oximetría de pulso y presión arterial no invasiva en intervalos frecuentes. La infusión de adrenalina debe ser dada por un personal con experiencia en el uso de vasopresores en su práctica clínica diaria, por ejemplo, anestesistas y médicos de cuidados críticos. La adrenalina por vía intravenosa en pacientes con una circulación adecuada puede causar hipertensión, isquemia miocárdica y arritmias. No se recomienda el uso de adrenalina subcutánea o inhalada en el tratamiento de la anafilaxia. Si se presenta estridor por edema laríngeo se puede utilizar la adrenalina nebulizada (2 a 5 mL, 1 mg/mL) además de adrenalina intramuscular.¹²

El glucagón en administración intravenosa puede ser utilizado en pacientes con anafilaxia que no respondan a la adrenalina, particularmente en aquellos que están tomando betabloqueadores.¹² Todos los pacientes con sospecha de una reacción de anafilaxia deben ser referidos a un centro especializado de alergias o inmunología para análisis adicionales.

Para la anafilaxia grado IV inducida por rocuronio se ha descrito que la utilización de gamma ciclodextrina modificada (suxametonio) actúa como agente selectivo de unión a bloqueantes y forma un complejo con los bloqueantes neuromusculares rocuronio o vecuronio en plasma, y por tanto reduce la cantidad de bloqueante neuromuscular disponible para unirse a los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular. Esto produce una reversión del bloqueo neuromuscular inducido por el rocuronio o el vecuronio.^{7,28,29} Se debe reportar la reacción adversa presentada ante el comité local regulador de farmacología encargado.²² Una vez resuelto el episodio de anafilaxia es importante que se tengan intervenciones psicológicas que incluyan información y educación a cerca del riesgo de futuras anafilaxias y principalmente el manejo del estrés y la ansiedad en los pacientes y cuidadores.^{5,12} En la mayoría de los casos, la recomendación de premedicación parece prevenir la recurrencia de reacciones de hipersensibilidad no alérgicas a drogas.⁸

Reacciones a los morfonomiméticos

Un morfonomimético es un analgésico que tiene más o menos el mismo efecto que la morfina. Se conocen también como analgésicos de acción central y

analgésicos narcóticos. Se refiere a los productos originados del opio crudo. El opio es una de las más importantes plantas cultivadas para la industria farmacéutica, ya que es el único recurso de alcaloides como la morfina, la codeína y la tebaína, las cuales son ampliamente utilizadas en medicina como analgésicos, anestésicos, antitusivos y antiespasmódicos,⁴ sin embargo, estos no tienen efecto antiinflamatorio. Estos fármacos inhiben la sensación de dolor ya que se unen a ciertos receptores en el sistema nervioso central y del tracto gastrointestinal; los receptores opioides son mu, delta, kappa, y nociceptina. Tienen un efecto similar al de los analgésicos endógenos como las endorfinas, dinorfinas y encefalinas, neuropéptidos que se conocen como opioides. El término opiáceo es frecuentemente utilizado para referirse a todas las drogas similares al opio y es más apropiado limitar su alcance a los alcaloides naturales del opio y a sus derivados semisintéticos. Estos opiáceos son analgésicos, pero además de esta propiedad, algunos, por ejemplo, la codeína y el difenoxilato pueden ser utilizados para aliviar la tos y tratar la diarrea, respectivamente, y pueden ser alérgenos significativos. Los opioides son el estándar de oro para el tratamiento del dolor moderado a grave en pacientes pediátricos y adultos³⁰ y son comúnmente administrados en los hospitales, ya sean en forma natural o sintética. Constituyen la piedra angular de la terapia de manejo del dolor no oncológico, en el cáncer y el dolor durante y en el posoperatorio.^{30,31,32,33}

Como hemos mencionado, los morfonomiméticos se clasifican en opiáceos y opioides.^{30,33,34} Los opiáceos se dividen en sustancias naturales como la morfina, la tebaína y la codeína y en materiales semisintéticos, sustancias naturales en las que se han realizado pequeñas modificaciones químicas, tales como la heroína (es la que tiene mayor afinidad por los receptores endorfinicos), nicomorfina, hidrocodona, oxycodona, folicodina e hidromorfona (de alta potencia³⁵). Los opioides se dividen en sustancias sintéticas o sustancias endógenas. Las primeras son creadas totalmente en la industria, tales como la metadona, análogos de fentanil, sufentanilo (altamente lipofílico, con una corta duración de acción por vía intravenosa pero mayor por vía sublingual³⁶), carfentanilo, petidina o meperidina y piritramida. El tramadol también es un opioide sintético. Las sustancias endógenas son producidas por el propio organismo,

por ejemplo, durante el ejercicio, como las endorfinas. Además, en este grupo se encuentran las dinorfinas y las encefalinas. Las reacciones anafilácticas a estos fármacos son poco frecuentes. La reactividad cruzada con los relajantes musculares es común debido a que comparten epítopos (iones de amonio cuaternario).

Incidencia

Los opioides representan aproximadamente 74 % de las alergias a los analgésicos utilizados en los servicios de urgencias. Con mayor frecuencia se reportan reacciones adversas a la codeína, la morfina y la hidrocodona.³⁷ La anafilaxia durante la anestesia es mortal en 3 a 9 % de los pacientes y los analgésicos opioides son la segunda causa más común relacionada con los medicamentos, aunque la prevalencia se subestima.⁴ A pesar de su uso intensivo y ocasionales efectos secundarios aparentes de tipo anafiláctico, las reacciones de hipersensibilidad inmediata a los medicamentos mediadas por IgE no son frecuentes,^{38,39,40} son más comunes las secundarias a un mecanismo no inmunológico.³⁵

Fisiopatología

El mecanismo fisiopatológico de las reacciones a este grupo de fármacos puede ser una reacción mediada por IgE como una no mediada por IgE por liberación de histamina.⁴ Los opioides muestran algunas características estructurales comunes y muchos opioides son potentes liberadores de histamina, por lo cual producen una variedad de cambios hemodinámicos y reacciones anafilactoides, pero la relación de la aparición de estos efectos y la concentración de histamina en el plasma es compleja y no hay relación directa entre los dos. Estudios de los efectos liberadores de histamina, principalmente centrados en la morfina, revelan hallazgos y conclusiones variables debido a una serie de factores, incluyendo diferencias en las mediciones técnicas, dosis, vía de administración, sitio de inyección, distribución anatómica de los receptores de histamina y heterogeneidad de las respuestas del paciente. Los opioides tienen múltiples efectos directos sobre el sistema vascular y otros mediadores activos liberados junto con la histamina para contribuir a las respuestas variables a la administración del fármaco opioide. Puede haber una hipersensibilidad retardada en cuadros ecematosos.

Entre los factores de riesgo para presentar reacciones a los morfomiméticos se encuentran sensibilización previa al fármaco u a otro similar, antecedente de alergia a los opiodes,⁴¹ adicción a drogas (en la forma de heroína), edad avanzada (> 65 años), obesidad (índice de masa corporal > 30 kg/m²), enfermedad pulmonar obstructiva, apnea del sueño,⁴² antecedente de anafilaxia o presencia de factores de riesgo para una anafilaxia inducida por fármacos. El consumo de medicamentos como antiinflamatorios no esteroideos,^{43,44} quinidina⁴⁵ y el uso controversial de acetaminofén concomitantemente,⁴⁴ pueden ser factores de riesgo para reacciones adversas a la morfina. El polimorfismo CYP2D6*41 de la enzima metabolizante CYP2D6 le confiere más riesgo a las personas de eventos adversos a la oxycodona y a la hidrocodona⁴⁶ y las variantes 1846G>A y 2549>A del gen CYP2D6 le confiere a las personas que utilizan codeína un mayor riesgo de reacciones adversas (depresión respiratoria, muerte, apnea), ya que tiene el potencial de aumentar la producción de morfina a partir de codeína.^{45,46,47} La alergia al polen no es un factor de riesgo para la sensibilización a la morfina.^{4,41}

Manifestaciones clínicas

Entre las manifestaciones clínicas de los pacientes con una reacción medicamentosa a los morfomiméticos se encuentran la urticaria y el prurito, en los que hay liberación de histamina por un mecanismo no inmunológico y se presentan hasta en 60 % de los pacientes.⁴⁸ Otras manifestaciones clínicas son el exantema maculopapular, angioedema, vómitos (40 %), náuseas, mareos, estreñimiento (15 a 90 %), broncoespasmo, asma, depresión respiratoria (0.0013 %),³¹ miosis, sequedad bucal,⁴⁹ somnolencia, sedación,⁴⁴ disminución en la motilidad intestinal, retención urinaria,^{30,32} prolongación del intervalo QT (lo cual ocurre con el uso concomitante de metadona),⁴⁵ hipotensión arterial, fiebre, anafilaxia (poco frecuente),^{7,35} dermatitis de contacto,⁴⁸ hiperalgesia, con un uso muy crónico,⁵⁰ eritema multiforme, eritema nudoso y erupción fija por droga (pueden ser causados por el uso de la codeína).

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza con la detección de la IgE específica a las semillas de amapola y podría ser un marcador para la sensibilización a los opiáceos en

personas alérgicas y consumidoras de heroína. Los niveles más altos de IgE específica se relacionan con cuadros clínicos más severos.⁵¹ La prueba de IgE específica a las semillas de amapola tiene una sensibilidad de 82.6 % y una especificidad de 100 %.⁴ Otro método diagnóstico es la IgE sérica específica para el fármaco. El uso de ELISA para la detección de IgE específica para oxycodona puede ser complementario a otros estudios de diagnóstico cuando se sospecha anafilaxia por opioides.³⁹ Se puede utilizar la prueba ImmunoCAP para el amonio cuaternario de la morfina e ImmunoCAP para alérgenos de la folcodina.⁵¹ Las pruebas cutáneas por escarificación detectan eficientemente la sensibilización a los opiáceos. Se puede realizar una prueba cutánea con un extracto de semillas de opio (*Papaver somniferum*), que tiene una sensibilidad de 64.2 % y una especificidad de 98.4 %, mayor que las pruebas de morfina, la codeína y rocuronio para ver la sensibilidad a los opiáceos.^{4,40}

Como otro método diagnóstico de importancia se encuentran las pruebas cutáneas con alérgenos específicos, que utilizan histamina 1/100 y solución fisiológica salina como controles positivo y negativo, respectivamente. El área de la pápula se mide después de 15 minutos y una roncha ≥ 19.62 mm², lo que corresponde a un diámetro de 5 mm, es considerada claramente positiva.⁵¹ La prueba cutánea por escarificación específica para la morfina tiene una sensibilidad de 43.5 % y una especificidad de 98.1 %; se utiliza una concentración de 10 mg/mL.^{52,53} La prueba cutánea por escarificación específica para la folcodina tiene una sensibilidad de 30.4 % y una especificidad de 100 %.⁴ La prueba cutánea *prick* para el fentanil se realiza con el preparado sin diluir (0.05 mg/mL) y para la petidina con una concentración de 50 mg/mL.⁵² La prueba cutánea para la codeína tiene poco valor por ser un liberador inespecífico de la histamina. Se realiza con fosfato de codeína en concentraciones que van de 3 a 30 mg/mL.

Por otra parte, las pruebas cutáneas intradérmicas para el fentanil se realizan con una dilución de 1:10, para la meperidina o petidina con concentraciones de hasta 1:100.000 y para morfina con una concentración de 0.01 mg/mL (1/1000). Con las pruebas de parche se ha observado una reactividad cruzada entre la codeína, la morfina y la heroína;⁴⁸ son útiles en reacciones eccematosas como en la dermatitis de contacto. La prueba de parche para la codeína se realiza con fosfato de codeína 0.1 % (en

erupciones fijas por droga) y fosfato de codeína de 0.001 a 0.33 % (en urticarias). La prueba de activación de basófilos tiene una gran limitante y consiste en que solo permite un consumo reciente de los fármacos a analizar,⁴¹ sin embargo, puede ser de utilidad cuando no es fácil el diagnóstico con otras pruebas,⁵³ podría ayudar a discriminar entre reactividad clínica y sensibilización⁴⁰ y, además, facilitar la prueba diagnóstica de alergia a medicamentos en pacientes con riesgo de anafilaxia que pueda ser una amenaza para la vida.⁵⁴

A pesar de la importancia de los métodos diagnósticos mencionados, la prueba de provocación oral es el estándar de oro en el diagnóstico.⁴⁰ Para la morfina se dan tres dosis con un intervalo de 30 minutos, es decir, 1 mg seguido de una dosis de 5 mg, y, finalmente, otra dosis de 5 mg. Para la codeína se dan cuatro dosis con un intervalo de 30 minutos, es decir, 1 mg, 5 mg, seguido de una dosis de 10 mg y una dosis final de 15 mg. El tiempo total de observación es de al menos cuatro horas y se considera negativa cuando los síntomas no se puedan apreciar objetiva ni subjetivamente. Para la petidina también puede realizarse una prueba de provocación oral. El diagnóstico de reacciones anafilácticas debidas a los opiáceos durante la anestesia puede ser difícil, ya que en la mayoría de los casos se puede haber administrado varios fármacos. Otros métodos diagnósticos complementarios son los estudios de inhibición cruzada, el nivel sérico de triptasa de presentarse anafilaxia y exámenes de laboratorio bioquímico y de gabinete de haber complicaciones en diferentes sistemas.

Manejo y tratamiento

La naloxona es un antagonista de los receptores opioides usado en el tratamiento de la intoxicación aguda por opiáceos.⁴⁴ Debe evitarse el fármaco y debe darse manejo a las manifestaciones clínicas y complicaciones específicas. Profilácticamente, las estrategias que podrían prevenir y reducir los efectos secundarios de los opioides en los niños y en los pacientes en el posoperatorio incluyen minimizar la cantidad del consumo de opioides, titulación del opioide, utilizar analgesia multimodal, usar técnicas anestésicas locales y proporcionar la profilaxis específica para cada efecto adverso.³¹ El uso de bupivacaína liposómica disminuye la retención urinaria y la depresión respiratoria posoperatoria en el paciente que utilizó opioides.³²

Aspectos complementarios

Codeína

La codeína es una metilmorfina o un éster monometil morfina, cuya estructura química es muy similar a la folcodina, la morfina y la heroína; se utiliza como un jarabe para la tos y como sustituto en los heroínómanos. En una investigación se sustentó que la codeína podría ser una alternativa segura para el dolor en el paciente con hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos, sin embargo, los autores mencionan que los resultados preliminares debían ser confirmados en un estudio prospectivo que incluyera un grupo control.⁴³ La codeína es una causa común de alergia,⁵¹ puede ocasionar eritema multiforme y eritema nudoso, además de tener reacción cruzada con la morfina.

Fentanil

Se ha visto en los últimos años un aumento reciente del uso del fentanil, el cual se ha considerado la alternativa más importante, particularmente en pacientes con insuficiencia renal. Es un analgésico 75 a 100 veces más potente por dosis que la morfina y tiene una baja afinidad por los receptores delta y kappa; por lo tanto, la analgesia depende en gran medida de la activación de los receptores mu. Proporciona un alivio adecuado del dolor, particularmente en pacientes que no pueden tomar medicamentos orales. Se administra a través de varias vías: transdérmica, intravenosa y subcutánea. Debido a su bajo peso molecular, a la alta solubilidad en grasa y agua y a su potencia relativa en comparación con otros opioides, es el fármaco ideal para la administración transdérmica. Se utiliza también como anestésico general.²¹ Es muy rara la incidencia de reacciones adversas con este medicamento. Se asocia con menos estreñimiento y sedación en comparación con la morfina.⁵⁵

Reacciones a los neurolépticos

Los neurolépticos son fármacos que ejercen efectos principalmente en el sistema dopaminérgico, el cual tiene un papel importante en la regulación de la vida emocional, el control de la motivación, la modulación de la percepción, así como en la organización de los comportamientos adaptativos. Estos aspectos se encuentran alterados en la psicosis, la primera indicación del uso de los neurolépticos. El sistema dopaminérgico también desempeña un papel

en el control de la motricidad y en la inhibición de la secreción de prolactina, origen de los efectos secundarios de algunos neurolepticos. Los neurolepticos pueden tener efectos no solo en las alucinaciones, el delirio y la agitación (efectos antipsicóticos y efectos sedantes), sino también en los síntomas negativos de la esquizofrenia. Existe alrededor de 10 clases farmacológicas de neurolepticos según la estructura bioquímica de las moléculas. Si se consideran los efectos clínicos de estas sustancias, se distinguen los neurolepticos de primera generación, asociados con efectos adversos neurológicos, y los neurolepticos de segunda generación, mucho mejor tolerados desde el punto de vista neurológico.⁵⁶

Clasificación

Los neurolepticos se clasifican clínica y farmacológicamente y de acuerdo con su estructura química. En la clasificación clínica y farmacológica se consideran los antipsicóticos típicos o clásicos, los cuales ejercen su acción antipsicótica al bloquear los receptores dopaminérgicos D2 y son eficaces en el control de los síntomas positivos de la esquizofrenia, pero tienen muchos efectos adversos, sobre todo extrapiramidales. Además, clínica y farmacológicamente se dividen en antipsicóticos típicos y atípicos (nuevos), cuya acción antipsicótica se ejerce no solo por el antagonismo de los receptores dopaminérgicos D2, sino también de serotonina, histamínicos y muscarínicos. Presentan un espectro de eficacia mayor, incluyendo los síntomas negativos y positivos, y ocasionan menos efectos adversos, incluyendo una baja incidencia de efectos extrapiramidales, además de una mínima afectación de la prolactina y otras hormonas.

Químicamente se dividen en típicos o clásicos y en atípicos o nuevos. Los clásicos son las fenotiazinas y de estas las piperazínicas (trifluoperazina), las alifáticas (clorpromazina, levomepromazina, trifluoroperazina), las piperidínicas (tiroridazina, periciazina), los tioxantenos (tiotixeno) y las butirofenonas (haloperidol, droperidol). En la clasificación de los atípicos o nuevos están los bencisoxazoles, como la risperidona, los cuales ocasionan poca sedación y poseen un bajo riesgo de ocasionar extrapiramidalismo,^{57,58} y las dibenzodiazepinas (clozapina, olanzapina, clotiapina, quetiapina), cuya acción es antagónica, predominantemente sobre los receptores 5HT₂, pudiendo causar toxicidad relacionada con este mecanismo.^{59,60}

Eventos adversos de los fármacos frecuentemente utilizados

Haloperidol

Es un fármaco neuroleptico que forma parte de las butirofenonas, un bloqueador no selectivo de los receptores de dopamina a nivel cerebral. La dopamina, además de aumentar su actividad en trastornos psicóticos, involucra la vía motora extrapiramidal; por el constante bloqueo de los receptores dopaminérgicos, tardíamente se puede desarrollar una hipersensibilidad que explica la disquinesia tardía en tratamientos a largo plazo. El haloperidol se utiliza como tratamiento de la corea de Huntington, esquizofrenia, estados psicóticos agudos, estados maniacales, estados de agitación psicomotriz, ansiedad y trastornos de pánico. Al igual que todos los antipsicóticos en general, ocasiona frecuentemente efectos secundarios adversos; en asociación con el bloqueo de los receptores de dopamina presenta con cierta frecuencia extrapiramidalismo (trastornos motores como temblor en reposo y rigidez), que se puede manejar con anticolinérgicos. Además, puede provocar efectos motores más tardíos como acatisia y tardodisquinesia. Se conoce también que puede disminuir el umbral convulsivo, producir somnolencia grave y síndrome neuroleptico maligno.

Las reacciones alérgicas a este fármaco son raras y fisiopatológicamente se deben a una hipersensibilidad tipo I o mediada por IgE (la cual ocurre en los primeros 60 minutos de la exposición al fármaco) y al aumento de la histamina sérica. Puede ocurrir prurito, urticaria, broncoespasmo y angioedema. En casos graves, la anafilaxia puede presentarse. Como método diagnóstico de esta reacción de hipersensibilidad inmediata o tipo I al haloperidol se tiene la prueba cutánea por escarificación con una concentración de 5 mg/mL y la prueba de intradermorreacción con una concentración 1:100 de la solución. De haber anafilaxia, el manejo se realiza con antihistamínicos, corticosteroides y epinefrina, además de suspender el fármaco.

Droperidol

Es un fármaco que se usa en el posoperatorio como antiemético y sedativo. Un factor de riesgo para que se tenga una reacción a este medicamento es la hipersensibilidad a la fenotiacina. Las reacciones alérgicas a este fármaco también son raras y fisiopa-

tológicamente se deben a una hipersensibilidad tipo I o mediada por IgE y a un aumento de la histamina sérica. Estas reacciones pueden tener como manifestaciones clínicas el broncoespasmo, la urticaria, el angioedema y la anafilaxia, sin llegar a ser parte de un síndrome neuroléptico ni serotoninérgico. Como método diagnóstico se tiene la prueba cutánea por escarificación con una concentración de 2.5 mg/mL y la prueba de intradermorreacción, con una concentración 1:1000 de la solución. Si la reacción es positiva, debe discontinuarse el fármaco. El manejo se realiza con antihistamínicos, corticosteroides y epinefrina, de haber anafilaxia.

Angioedema inducido por fármacos neurolépticos-antipsicóticos

El angioedema es una condición asociada con una inflamación cutánea profunda e inflamación de la capa mucosa que pueden producir disfagia, dificultad respiratoria e, incluso, muerte debido al edema laríngeo. Se han reportado casos de angioedema inducido por antipsicóticos como la clozapina, la risperidona, la ziprasidona, el droperidol y la clorpromazina. Puede deberse a una reacción cruzada de hipersensibilidad a los antipsicóticos de diferentes clases químicas, por ejemplo, un derivado piperidinilbenzisoxazol y una butirofenona. Es importante una historia clínica detallada para descartar otras causas de angioedema adquirido y la presencia de angioedema hereditario. Al ser una reacción mediada por IgE, el manejo consiste en la interrupción del fármaco, la utilización de antihistamínicos y corticosteroides, de ser necesarios.⁶¹

Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) fue descrito por Delay en 1960 y en la actualidad también es llamado síndrome aquinético hipertónico y es causado por una reacción idiosincrática a fármacos neurolépticos o antipsicóticos,⁶² sin embargo, también se ha asociado con el uso de algunos fármacos para las náuseas y la cefalea^{63,64} y otros que afectan la neurotransmisión dopaminérgica central, además, puede ser causado por la repentina interrupción de los medicamentos antiparkinsonianos. Puede ser fatal⁶² y supone un reto clínico ya que el resultado del paciente depende del rápido reconocimiento y tratamiento de esta entidad.⁶⁵ Constituye un diagnóstico de exclusión.

Incidencia

La incidencia es estimada en el rango de 0.02 a 3 %.^{62,66,67} Los efectos adversos con una dosis baja de haloperidol no son más frecuentes que los que ocurren con el uso de los antipsicóticos atípicos. El haloperidol en dosis altas (> 4.5 mg/día) se asoció con aumento de los efectos extrapiramidales, en comparación con la olanzapina.⁶⁸

Fisiopatología

El síndrome neuroléptico maligno lleva implícita una hipersensibilidad mediada por IgE y a un aumento de la histamina en suero. Los factores de riesgo para desarrollar este síndrome^{62,63,64,67,69} son el antecedente de síndrome neuroléptico maligno, lo cual se da en 15 a 20 % de los casos,⁶² el rápido aumento de la dosis de los antipsicóticos, la deshidratación, la agitación psicomotora, la aplicación intramuscular de antipsicóticos, el daño cerebral orgánico (por enfermedad de Parkinson,⁷⁰ enfermedad de Wilson y en personas adictas), el sexo masculino, una edad joven (menores de 50 años), la administración concomitante de antipsicóticos, la interrupción brusca de los fármacos anticolinérgicos, algunos fármacos para las náuseas, vértigo y cefalea^{63,64} (por ejemplo, droperidol) y otros medicamentos que afectan la neurotransmisión dopaminérgica central, una repentina interrupción de los medicamentos antiparkinsonianos y la susceptibilidad genética al síndrome neuroléptico maligno. Se ha publicado que el polimorfismo DRD2 Taq1A está asociado con predisposición a SNM, tal vez relacionado con el aumento de bloqueo DRD2. Se ha documentado también aumento de la frecuencia del alelo A1 en estos pacientes.⁶²

Manifestaciones clínicas

Este síndrome se caracteriza por hipertermia aguda, rigidez muscular, alteración del estado mental, elevación de la creatina fosfoquinasa y disfunción autonómica. La rigidez y la hipertermia son los dos síntomas que la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales-TR indican como requisitos para el diagnóstico de este síndrome. Puede haber diaforesis, disfagia, tremor, incontinencia, cambios en el nivel de consciencia, mutismo, taquicardia y elevación de la presión arterial.^{62,66,67} Los síntomas por lo general se presentan en los primeros 30 días después de la administración del antipsicótico, 6 % en las primeras 24 horas y

66 % en la primera semana; en la mayoría de los casos, el cambio en el estado mental y los signos neurológicos preceden a otras manifestaciones. Si el síndrome espontáneamente se resuelve cuando se suspende el antipsicótico, normalmente lo hace dentro de los primeros 30 días, con 63 % de recuperación en la primera semana. En algunos pacientes, la catatonia y el parkinsonismo pueden persistir.⁶² A pesar de las similitudes clínicas con hipertermia maligna, no existe una asociación comprobada entre las dos condiciones.^{66,67} Las causas de la mortalidad son arritmias cardíacas, infarto agudo del miocardio, neumonía por broncoaspiración, neumonía nosocomial, tromboembolismo pulmonar, mioglobulinuria y lesión renal.⁶²

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza con una historia clínica completa y pruebas de laboratorios tales como la biometría hemática, perfil bioquímico completo, gases arteriales y pruebas de coagulación (son normales en 90 % de los casos,⁶² a menos que haya complicaciones específicas). Los hallazgos de los estudios de neuroimagen están por lo general dentro de límites normales y la electroencefalografía puede demostrar desaceleración generalizada consistente con encefalopatía metabólica.^{67,71}

Manejo y tratamiento

El tratamiento es el retiro de la medicación neuroléptica y la administración de dantroleno y bromocriptina.⁶⁵ Además, se recomienda monitorización cardíaca, respiratoria y renal, oxigenación e hidratación. Si es necesario se debe corregir y tratar las complicaciones como trastornos ácido-base, lesión renal, coagulopatía y convulsiones.⁶² Después de resueltos los síntomas neurolépticos, los agentes antipsicóticos deben interrumpirse durante al menos dos semanas. Durante este periodo, se pueden utilizar los siguientes agentes: clonazepam, lorazepam y antipsicóticos con un diferente mecanismo de acción (clozapina u olanzapina), los cuales tienen baja afinidad para los receptores de dopamina.⁶⁷ La premedicación con difenhidramina puede prevenir la acatisia.⁶⁴ Respecto a la terapia electroconvulsiva se considera justificado el uso de localizaciones bilaterales de entrada, frecuencia de tres sesiones semanales y cargas calculadas por edad, que aseguren crisis con respuesta temprana, evitando el uso de estímulos subconvulsivos

repetidos. Esta terapia se utiliza cuando los fármacos no sean efectivos y puede reducir la mortalidad. No se ha demostrado que aumente el riesgo de enfermedades cardiovasculares.⁶²

Síndrome serotoninérgico

El síndrome serotoninérgico se produce con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, opioides y otros agentes serotoninérgicos. Es un síndrome raro, pero potencialmente fatal y consiste en una reacción adversa asociada con el aumento de la actividad serotoninérgica en el sistema nervioso central. Se caracteriza por una tríada de síntomas que incluye alteración del estado mental, anomalías neuromusculares y disfunción autonómica.^{60,72,73} Debido a la potencial aparición rápida, es importante que los médicos reconozcan los signos y síntomas de este síndrome. El síndrome de serotonina está ganando la atención en el manejo del dolor perioperatorio y crónico debido a la creciente prevalencia de terapias multimodales que aumentan los niveles de serotonina y, por lo tanto, el riesgo genético, con lo que se incrementa aún más la probabilidad de un síndrome serotoninérgico. Una prueba genética del citocromo P4502D6 sugiere una alteración potencial en el metabolismo.⁷⁴

Incidencia

Es un síndrome poco común. De acuerdo con el Informe Anual 2012 de la Asociación Americana Nacional de Centros de Control de Envenenamiento, las personas informaron toxicidad relacionada con los inhibidores de recaptación de serotonina, resultando en 1723 eventos adversos moderados, 152 eventos adversos mayores y siete muertes. Estos números son probablemente subestimados, ya que este síndrome puede confundirse con otras condiciones médicas.⁵⁹

Fisiopatología

El síndrome serotoninérgico puede ocurrir por hipersensibilidad mediada por IgE y aumento de la histamina en suero. Por lo general se manifiesta cuando dos agentes serotoninérgicos se administran de forma simultánea, aunque puede ser posterior a la administración de un solo fármaco serotoninérgico.⁷³ Varias combinaciones de fármacos precipitan el síndrome de serotonina tales como los alcaloides del cornezuelo, analgésicos opioides, inhibidores

selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la monoaminoxidasa, el sumatriptán y el litio.⁷² Otros factores de riesgo son las interacciones entre fármacos y la sobredosis intencional.^{60,73}

Manifestaciones clínicas

Los pacientes pueden presentar manifestaciones clínicas leves, moderadas o graves. Entre las leves se pueden mencionar acatisia, ansiedad, diaforesis, hiperreflexia, hipertensión leve, midriasis, mioclonus, inquietud, temblor, taquicardia, dificultad para concentrarse, desórdenes del sueño y alteración de la marcha. En las moderadas, las anteriores más agitación, además de ruidos intestinales hiperactivos, aumento de la confusión, clonus inducibles, mioclonus oculares, habla apresurada, temperatura de al menos 40 ° C. Las reacciones graves se caracterizan por manifestaciones iguales a las anteriores, pudiéndose asociar dificultad respiratoria aguda, rigidez muscular, falla orgánica múltiple, choque, coma, delirio, coagulación intravascular diseminada, dramático descenso de la frecuencia cardíaca y elevación de la presión arterial. Además, en los casos graves se puede presentar alteración de las aminotransferasas y la creatinina, acidosis metabólica, lesión renal, mioglobinuria, rabdomiólisis, convulsiones, clonus, taquicardia y temperatura de 41.1 °C.^{59,73}

Diagnóstico

Según Sternbach, los criterios diagnósticos clínicos para el síndrome serotoninérgico tienen una sensibilidad de 75 % y una especificidad de 96 % y deben presentarse al menos tres de los siguientes 10 síntomas o signos: cambios en el estado mental, mioclonus, agitación, hiperreflexia, diaforesis, tremor, diarrea, incoordinación y fiebre,^{59,60,73} en asociación con el inicio o aumento de la dosis de algún fármaco serotoninérgico. Hunter describió sus criterios diagnósticos con una sensibilidad de 84 % y una especificidad de 97 %, ⁶⁰ teniendo el uso de fármacos

serotoninérgicos más uno o más de los siguientes: clonus inducibles con agitación o diaforesis, clonus espontáneo, clonus ocular con agitación o diaforesis, tremor e hiperreflexia, hipertensión, temperatura por encima de 100.4 °F (38 °C) con clonus inducible o ocular. Las pruebas de laboratorio se utilizan para diagnosticar la gravedad de la enfermedad y de acuerdo con las complicaciones.⁷³

Diagnóstico diferencial

El síndrome serotoninérgico puede inicialmente parecerse a otras condiciones tales como reacciones adversas a los medicamentos, meningoencefalitis, sepsis grave, delirio tremens, golpe de calor, síndrome neuroléptico maligno, toxicidad a los simpaticomiméticos, envenenamiento anticolinérgico o hipertermia maligna.^{59,75}

Manejo y tratamiento

El manejo inicial del síndrome de serotonina consiste en atención pronta y cese del fármaco serotoninérgico, además, es importante el tratamiento de sostén para hacer frente a los síntomas y prevenir complicaciones secundarias. Una temprana gestión incluye la estabilización de los signos vitales, la administración de oxígeno y líquidos por vía intravenosa y el continuo monitoreo cardíaco. Se puede usar sedación con benzodiazepinas para el control de la agitación y el temblor, y la administración de antagonistas de serotonina como la ciproheptadina.⁷³ El tratamiento puede variar en función de la gravedad del caso y los síntomas del paciente. Muchos casos tienden a resolver dentro de las 24 horas después del inicio del tratamiento de soporte y la interrupción de serotoninérgica.^{59,60,73,75} Los síntomas pueden persistir más si el paciente está tomando medicamentos con vidas medias más prolongadas, con metabolitos activos o fármacos con una duración de acción prolongada.^{59,75} La premedicación con difenhidramina puede prevenir la acatisia.⁶⁴

Referencias

1. Warrington R, Silviu F, Wong T. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):60. DOI: 10.1186/s13223-018-0289-y
2. Khan D, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(Suppl 2):S126-S137. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.028
3. Fontenot A, Peebles R. Allergy and hypersensitivity. *Curr Opin Immunol.* 2013;25(6):736-737. DOI: 10.1016/j.coi.2013.10.007

4. Armentia A, Pineda F, Palacios R, Martín-Gil FJ, Miguel AS, Arenal JJ, et al. Utility of opium seed extract tests in preventing hypersensitivity reactions during surgery. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(1):56-63. DOI: 10.1016/j.aller.2012.08.010
5. Pedersen A, Green S, Rose M. Failure to investigate anaesthetic anaphylaxis resulting in a preventable second anaphylactic reaction. *Anaesth Intensive Care*. 2012;40(6):1053-1055. DOI: 10.1177/0310057X1204000619
6. Plaud B. A new option for the treatment of anaphylaxis linked to steroidal neuromuscular blockers: how much value should we grant to case reports? *Can J Anesth*. 2014;61(6):511-518. DOI: 10.1007/s12630-014-0150-9
7. Savic L, Wood P, Savic S. Anaphylaxis associated with general anaesthesia: challenges and recent advances. *Trends Anaesth Crit Care*. 2012;2(6):258-263. DOI: 10.1016/j.tacc.2012.08.003
8. Trautmann A, Seidl C, Stoevesandt J, Seitz CS. General anaesthesia-induced anaphylaxis: impact of allergy testing on subsequent anaesthesia. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(1):125-132. DOI: 10.1111/cea.12632
9. Adriaensens I, Vercauteren M, Soetens F, Janssen L, Leysen J, Ebo D. Allergic reactions during labour analgesia and caesarean section anaesthesia. *Int J Obstet Anesth*. 2013;22(3):231-242. DOI: 10.1016/j.ijoa.2013.04.010
10. Brockow K, Garvey L, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702-712. DOI: 10.1111/all.12142
11. Mirone C, Preziosi D, Mascheri A, Micarelli G, Farioli L, Balossi LG, et al. Identification of risk factors of severe hypersensitivity reactions in general anaesthesia. *Clin Mol Allergy*. 2015;13(1):11. DOI: 10.1186/s12948-015-0017-9
12. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández-Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026-1045. DOI: 10.1111/all.12437
13. Dong S, Acouetey D, Guéant-Rodriguez RM, Zmirou-Navier D, Rémen T, Blanca M, et al. Prevalence of IgE against neuromuscular blocking agents in hairdressers and bakers. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(11):1256-1262. DOI: 10.1111/cea.12189
14. Rouzair P, Nosbaum A, Mullet C, Diot N, Dubost R, Bienvenu F, et al. Immediate allergic hypersensitivity to quinolones associates with neuromuscular blocking agent sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(3):273-279. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.02.007.
15. Galvão V, Giavina-Bianchi P, Castells M. Perioperative anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(8):452. DOI: 10.1007/s11882-014-0452-6
16. Moitra V, Gabrielli A, MacCioli G, O'Connor MF. Anesthesia advanced circulatory life support. *Can J Anesth*. 2012;59(6):586-603. DOI: 10.1007/s12630-012-9699-3
17. Harris M, Chung F. Complications of general anesthesia. *Clin Plast Surg*. 2013;40(4):503-513. DOI: 10.1016/j.cps.2013.07.001
18. Beggs A, McCann J, Powers J. Delayed-onset malignant hyperthermia in association with rocuronium use. *Am J Heal Pharm*. 2012;69(13):1128-1134. DOI: 10.2146/ajhp110306
19. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Hepner DL. Perioperative anaphylaxis: what should be known? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(5):21. DOI: 10.1007/s11882-015-0522-4
20. Mayorga C, Celik G, Rouzair P, Whitaker P, Bonadonna P, Caubet JC, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2016;71(8):1103-1134. DOI: 10.1111/all.12886.
21. Ewan P, Dugué P, Mirakian R, Dixon TA, Harper JN, Nasser SM, et al. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(1):15-31. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03404.x
22. Kannan JA, Bernstein JA. Perioperative anaphylaxis: diagnosis, evaluation, and management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(2):321-334. DOI: 10.1016/j.iac.2015.01.002

23. Tamayo E, Rodríguez-Ceron G, Gómez-Herreras J, Fernández A, Castrodeza J, Álvarez FJ. Prick-test evaluation to anaesthetics in patients attending a general allergy clinic. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23(12):1031-1036. DOI: 10.1017/S0265021506000937
24. Antunes J, Kochuyt A, Ceuppens JL. Perioperative allergic reactions: experience in a Flemish referral centre. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(4):348-354. DOI: 10.1016/j.aller.2013.08.001
25. Harper N, Dixon T, Dugué P, Fay A, Herriot R, Hunter JM, et al. Anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia.* 2010;11(10):391-393. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05733.x
26. Hagau N, Gherman N, Sfichi M, Petrisor C. Threshold for basophil activation test positivity in neuromuscular blocking agents hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(1):42. DOI: 10.1186/1710-1492-9-42
27. Laroche D, Chollet S, Léturgie P, Malzac L, Vergnaud MC, Neukirch C, et al. Evaluation of a new routine diagnostic test for immunoglobulin e sensitization to neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology.* 2011;114(1):91-97. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31820164d2
28. Conte B, Zoric L, Bonada G, Debaene B, Ripart J. Reversal of a rocuronium-induced grade IV anaphylaxis via early injection of a large dose of sugammadex. *Can J Anesth.* 2014;61(6):558-562. DOI: 10.1007/s12630-014-0148-3
29. Farooq K, Hunter J. Neuromuscular blocking agents and reversal agents. *Anaesth Intensive Care Med.* 2014;15(6):295-299. DOI: 10.1016/j.mpaic.2014.03.011
30. Mancuso KF, Owen CP, Lissauer J, Merrit CK, Urman RD, Kaye AD. Perioperative analgesia outcomes and strategies. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2014;28(2):105-115. DOI: 10.1016/j.bpa.2014.04.005
31. Jitpakdee T, Mandee S. Strategies for preventing side effects of systemic opioid in postoperative pediatric patients. *Paediatr Anaesth.* 2014;24(6):561-568. DOI: 10.1111/pan.12420
32. Redan J, Wells T, Reeder S, et al. No pain, lots of gain: a method to reduce opioid adverse events in your hospital. *J Am Coll Surg.* 2014;219(4):e100-e101.
33. Praveen K. Miller's Anesthesia, volumes 1 and 2, 7th edition. *Anesthesiol.* 2010;112(1):260-261. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181c5dc06
34. Butterworth J, Mackey D, Wasnick J. Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology. EE. UU.: McGraw-Hill Education; 2006.
35. Kuruvilla M, Khan D. Anaphylaxis to drugs. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(2):303-319. DOI: 10.1016/j.iac.2015.01.008
36. Willsie SK, Evashenk MA, Hamel LG, Hwang SS, Chiang YK, Palmer PP. Pharmacokinetic properties of single-and repeated-dose sufentanil sublingual tablets in healthy volunteers. *Clin Ther.* 2015;37(1):145-155. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.11.001
37. Rhyee C, Bienia L, Collins A. Allergies to analgesic medications in ED patients. *Am J Emerg Med.* 2013;31(2):431-432.
38. Baldo B, Pham NH. Histamine-releasing and allergenic properties of opioid analgesic drugs: resolving the two. *Anaesth Intensive Care.* 2012;40(2):216-235. DOI: 10.1177/0310057X1204000204
39. Steigelman DA, Rose D, Gomez RA, Rans TS. IgE specific to oxycodone identified by ELISA inhibition in a young woman with symptoms of anaphylaxis following oral ingestion: first case report of oxycodone-mediated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):AB216. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.1441
40. Van Gasse AL, Hagendorens M, Sabato V, et al. IgE to poppy seed and morphine are not useful tools to diagnose opiate allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(3):396-399. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.12.002
41. Armentia A, Pineda F, Martín-Armentia B, Palacios R. A useful method to detect opioid allergies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(5):829-830. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.05.031
42. Fung T, Pond D. Risks for patient-controlled analgesia adverse events in opioid-naive patients. *J Pain.* 2014;4(15):S93.
43. Celebioglu E, Karakaya G, Kalyoncu A. The safety of codeine in patients with non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: a preliminary study. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(3):163-168. DOI: 10.1016/j.aller.2012.04.010.

44. Bounes V, Barniol C, Minville V, Houze-Cerfon CH, Ducassé JL. Predictors of pain relief and adverse events in patients receiving opioids in a prehospital setting. *Am J Emerg Med.* 2011;29(5):512-517. DOI: 10.1016/j.ajem.2009.12.005
45. Kiang T, Ensom M. Clinically significant interactions with opioid analgesics. En: Jann M, Penzak S, Cohen L (editors). *Applied clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychopharmacological agents.* EE. UU.: Adis; 2016.
46. Yiannakopoulou E. Pharmacogenomics and opioid analgesics: clinical implications. *Int J Genomics.* 2015;2015:368979. DOI: 10.1155/2015/368979
47. Jannetto PJ, Bratanow NC. Pharmacogenomic considerations in the opioid management of pain. *Genome Med.* 2010;2(9):66. DOI: 10.1186/gm187
48. Wltermann K, Geier J, Diessenbacher P, Schadendorf D, Hillen U. Systemic allergic contact dermatitis from intravenous piritramide. *Allergy.* 2010;65(9):1196-1204. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02331.x
49. Oosten AW, Oldenmenger WH, Mathijssen RH, van der Rijt CC. A systematic review of prospective studies reporting adverse events of commonly used opioids for cancer-related pain: a call for the use of standardized outcome measures. *J Pain.* 2015;16(10):935-946. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.05.006
50. Sein M, Chen L. Opioid-induced hyperalgesia: the primary care physician's perspective. *J Pain.* 2013;14(4):S5. DOI: 10.1016/j.jpain.2013.01.031
51. Armentia A, Ruiz-Muñoz P, Quesada JM, Postigo I, Herrero M, Martín-Gil FJ, et al. Clinical value of morphine, pholcodine and poppy seed IgE assays in drug-abusers and allergic people. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(1):37-44. DOI: 10.1016/j.aller.2011.05.011
52. Nasser SM, Ewan PW. Opiate-sensitivity: clinical characteristics and the role of skin prick testing. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(7):1014-1020. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2001.01090.x
53. Uyttebroek AP, Sabato V, Bridts C. In vitro diagnosis of immediate IgE-mediated drug hypersensitivity: warnings and (unmet) needs. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(3):681-689. DOI: 10.1016/j.iac.2014.04.007
54. García-Ortega P, Marín A. Usefulness of the basophil activation test (BAT) in the diagnosis of life-threatening drug anaphylaxis. *Allergy.* 2010;65(9):1204-1204. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02333.x
55. Samala RV, Bloise R, Davis MP. Efficacy and safety of a six-hour continuous overlap method for converting intravenous to transdermal fentanyl in cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48(1):132-136. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2013.09.001
56. Franck N, Thibaut F. Farmacología y modo de acción de los neurolépticos. *Psiquiatría.* 2006;37(860):10. DOI: 10.1016/S1634-2151(06)45711-8.
57. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic and clinical pharmacology.* EE. UU.: McGraw Hill Medical; 2007.
58. Velasco A. *Farmacología clínica y terapéutica médica.* Colombia: McGraw Hill/Interamericana; 2004.
59. Greenier E, Lukyanova V, Reede L. Serotonin syndrome: fentanyl and selective serotonin reuptake inhibitor interactions. *AANA J.* 2014;82(5):340-345.
60. Szakaly, B. Strauss R. Serotonin syndrome in the oral and maxillofacial surgery office: a review of the literature and report of a case. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(9):1949-1952. DOI: 10.1016/j.joms.2008.01.016
61. Muzyk AJ, Cvelich RG, Kincaid BR, Preud'homme XA. Angioedema occurring in patient prescribed iloperidone and haloperidol: a cross-sensitivity reaction to antipsychotics from different chemical classes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012;24(2):E40-E41. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.11040094
62. Verdura-Vizcaino EJ, Ballesteros-Sanz D, Sanz-Fuentenebro J. Electroconvulsive therapy as treatment for malignant neuroleptic syndrome. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2012;4(3):169-176. DOI: 10.1016/j.rpsm.2011.04.005
63. Perkins J, Ho JD, Vilke GM, DeMers G. American Academy of Emergency Medicine position statement: safety of droperidol use in the emergency department. *J Emerg Med.* 2015;49(1):91-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.12.024>

64. Richards JR, Richards IN, Ozery G, Derlet RW. Droperidol analgesia for opioid-tolerant patients. *J Emerg Med.* 2011;41(4):389-396. DOI: 10.1016/j.jemermed.2010.07.005
65. Ambulkar RP, Patil VP, Moiyadi AV. Neuroleptic malignant syndrome: a diagnostic challenge. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2012;28(4):517-519. DOI: 10.4103/0970-9185.101946
66. Attri J, Bala N, Chatrath V. Psychiatric patient and anaesthesia. *Indian J Anaesth.* 2012;56(1):8-13. DOI: 10.4103/0019-5049.93337
67. Ergin M, Cander B, Girişgin S, Kocak S, Acar T, Gul M. A serious side effect of antipsychotic therapy: neuroleptic malign syndrome. *Akad Acil Tip Olgu Sunumlari Derg.* 2012;3(3):83-85. DOI: 10.5505/jaemcr.2012.28247
68. Celis-Rodríguez E, Birchenall C, De-La-Cal MÁ, Castorena-Arellano G, Hernández A, Ceraso D, et al. Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. *Med Intensiva.* 2013;37(8):519-574. DOI: 10.1016/j.medin.2013.04.001.
69. Shaikh S, Verma H. Parkinson's disease and anaesthesia: a review article. *Internet J Anesthesiol.* 2010;24:32.
70. Shaikh S, Verma H. Parkinson's disease and anaesthesia. *Indian J Anaesth.* 2011;55(3):228-235. DOI: 10.4103/0019-5049.82658
71. Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 2007;164(6):870-876. DOI: 10.1176/appi.ajp.164.6.870
72. Ozkardesler S, Gurpinar T, Akan M, Koca U, Sarikaya H, Olmez T, et al. A possible perianesthetic serotonin syndrome related to intrathecal fentanyl. *J Clin Anesth.* 2008;20(2):143-145. DOI: 10.1016/j.jclinane.2007.06.024
73. Wilson L, Rooney T, Baugh R, Millington B. Recognition and management of perioperative serotonin syndrome. *Am J Otolaryngol.* 2012;33(3):319-321. DOI: 10.1016/j.amjoto.2011.10.002
74. Beatty NC, Nicholson WT, Langman LJ, Curry TB, Eisenach JH. Pharmacogenetic workup of perioperative serotonin syndrome. *J Clin Anesth.* 2013;25(8):662-665. DOI: 10.1016/j.jclinane.2013.06.005
75. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust.* 2007;187(6):361-365. DOI: 10.2174/157489007779606077