

FACTORES POTENCIALMENTE DESENCADENANTES DE LA LIBERACIÓN DE MEDIADORES MASTOCITARIOS

PROTOSCOLOS ESPECÍFICOS PARA SITUACIONES DE RIESGO EN PACIENTES CON PATOLOGÍA MASTOCITARIA (MASTOCITOSIS Y SÍNDROMES DE ACTIVACIÓN MASTOCITARIA) Y ALFA TRIPTASEMIA HEREDITARIA

Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla-La Mancha (CLMast) - CSUR de mastocitosis

*Hospital Virgen del Valle. Complejo Hospitalario de Toledo
Servicio de Salud de Castilla la Mancha (SESCAM)*

RED ESPAÑOLA DE MASTOCITOSIS (REMA)

Luis Escribano, MD, PhD
*Hematólogo
Coordinador de la REMA*



Iván Álvarez-Twose, MD, PhD
*Hematólogo
Coordinador del CLMast*

Cristina Morales Cabeza, MD
*Alergóloga
Médico Adjunto del CLMast*



Laura Sánchez Muñoz, MD, PhD
*Inmunóloga
Médico Adjunto del CLMast*

Ana Henriques, PhD
Bióloga del CLMast



Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla La Mancha – Red Española de Mastocitosis

Noviembre 2023

INDICE

CONTACTOS	2
INFORMACIÓN GENERAL	3
FACTORES QUE PUEDEN DAR LUGAR A LA ACTIVACIÓN DEL MASTOCITO Y A LA LIBERACIÓN DE SUS MEDIADORES	4
PROTOCOLOS ESPECIFICOS PARA SITUACIONES DE RIESGO	18
CONSIDERACIONES GENERALES.....	19
PROTOCOLO DE ANESTESIA GENERAL.....	22
PROTOCOLO DE CONTRASTES RADIOLÓGICOS IODADOS.....	25
PROTOCOLO DE ANESTESIA LOCAL o LOCO-REGIONAL	26
PROTOCOLO DE ANESTESIA EPIDURAL o RAQUIDEA	27
PROTOCOLO DE SEDACIÓN	28
PROTOCOLO DE ENDOSCOPIAS SIN SEDACIÓN	29
PROTOCOLO DE PARTO	30
PROTOCOLO DE INMUNOTERAPIA FRENTE A HIMENÓPTEROS.....	31
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTOS CITORREDUCTORES PARA MASTOCITOSIS	32
MANEJO DE LOS EPISODIOS DE LIBERACIÓN AGUDA DE MEDIADORES MASTOCITARIOS	37
BIBLIOGRAFÍA.....	41

CONTACTOS

Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla a Mancha (CLMast)

Hospital Virgen del Valle, 3ª planta
Carretera de Cobisa s/n. Toledo 45071, España

Secretaría

Gestión de citas, envío de documentación, preguntas sobre órdenes de canalización, SIFCO y cualquier asunto no relacionado con problemas médicos.

Enviar documentos preferiblemente en formato PDF

D^a. María Luisa García Jiménez

E-mail: secretariaclmast.cht@sescam.jccm.es

Teléfono: (+34)925269200, extensión 48548 ó 48549 (laborables de 08:30 a 14:30)

FAX: (+34)925269355

Área clínica

Cuestiones relacionadas con asuntos médicos.

Contactar preferiblemente por e-mail para consultas no urgentes

Iván Álvarez-Twose, MD, PhD, hematólogo

E-mail: ivana@sescam.jccm.es

Teléfono: (+34)925269200, extensión 49336 (laborables, preferiblemente de 09:00 a 10:00 y de 13:00 a 15:00)

Cristina Morales Cabeza, MD, alergóloga

E-mail: cmcabeza@sescam.jccm.es

Teléfono: (+34)925269200, extensión 49335 (laborables, preferiblemente de 09:00 a 10:00 y de 13:00 a 15:00)

Atención telefónica continuada: de 08:00 a 22:00 (días laborables), de 8:00 a 20:00 (sábados y festivos)

Teléfono: (+34) 638226196

Utilizar solo para consultas que requieran contestación en el mismo día. En caso de una urgencia médica deberá acudir a un Servicio de Urgencias para valoración por un médico.

Laboratorio

Cuestiones relacionadas con asuntos de laboratorio o gestión de envío de muestras.

Contactar con antelación para envío de muestras

Laura Sánchez Muñoz, MD, PhD, inmunóloga

E-mail: lsmunoz@sescam.jccm.es

Teléfono: (+34)925269200, extensión 49350 (laborables, preferiblemente de 09:00 a 10:00 y de 13:00 a 15:00)

Ana Henriques, PhD, bióloga

E-mail: aparreira@sescam.jccm.es

Teléfono: (+34)925269200, extensión 48596 (laborables, preferiblemente de 09:00 a 10:00 y de 13:00 a 15:00)

Asociación Española de Mastocitosis y Enfermedades Relacionadas (AEDM)

Teléfono: (+34)722491704

Website: www.mastocitosis.com

INFORMACIÓN GENERAL

La información es uno de los elementos fundamentales en la práctica médica y es de especial importancia en las enfermedades poco frecuentes. Este documento está basado en una revisión exhaustiva de la literatura médica así como en la experiencia clínica del Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla-La Mancha (CLMast) y la Red Española de Mastocitosis (REMA).

A continuación se detallarán los agentes que con más frecuencia pueden dar lugar a la activación de los mastocitos, lo cual puede desencadenar síntomas potencialmente graves en pacientes con patología mastocitaria. Aunque no todos los pacientes se comportan del mismo modo ante los diferentes agentes que se mencionarán, es bien conocido que padecer mastocitosis ó síndromes de activación mastocitaria confiere un mayor riesgo de complicaciones que la población general durante los procedimientos o situaciones en los que se encuentran involucrados dichos agentes.¹⁻⁸ Por su parte, aunque aún no hay suficiente información sobre el impacto clínico de la alfa triptasemia hereditaria en la probabilidad de complicaciones en las situaciones de riesgo, la estrecha asociación de este rasgo genético con las mastocitosis y los síndromes de activación mastocitaria,⁹⁻¹¹ así como la inocuidad de las pautas de premedicación recomendadas en estos protocolos, hace razonable aplicar también estas medidas en pacientes con alfa triptasemia hereditaria.

En este documento también se detallarán protocolos de actuación específicos para los procedimientos o situaciones de riesgo más comunes que han sido diseñados por la REMA para pacientes con mastocitosis, síndromes de activación mastocitaria y alfa triptasemia hereditaria. Es recomendable además aplicar estos protocolos en pacientes con sospecha de mastocitosis, síndrome de activación mastocitaria y alfa triptasemia hereditaria que se encuentran pendientes de completar el estudio, ya sea por presentar síntomas sugestivos de liberación de mediadores mastocitarios, lesiones cutáneas típicas o triptasa sérica basal elevada.

Conviene mencionar que a lo largo del documento se recomienda, bien como premedicación de situaciones de riesgo o bien como tratamiento de los episodios de liberación de mediadores mastocitarios, la utilización de ciertos medicamentos que han sido seleccionados en base a la propia experiencia de la REMA. Aunque medicamentos equivalentes o de acción similar, sobre todo dentro de los grupos de antihistamínicos y corticoides, podrían ser igualmente eficaces, dicha eficacia solo ha sido contrastada con los fármacos detallados en este documento y por tanto deben ser considerados de elección.

Es recomendable que los pacientes lleven este documento consigo y entreguen una copia siempre que acudan a un hospital o a cualquier consulta médica. También es conveniente que los pacientes lleven algún tipo de medalla o pulsera en el que conste específicamente la enfermedad que padecen y pueden incluir el teléfono de asistencia urgente del CLMast (+34638226196). En caso de duda, es posible contactar a través de correo electrónico o vía telefónica con el equipo médico del CLMast que es, desde agosto de 2017, el único Centro de Referencia (CSUR) de mastocitosis reconocido de manera oficial por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en todo el territorio nacional.

Este documento ha sido elaborado en el CLMast del Hospital Virgen del Valle de Toledo y por la REMA, y su contenido ha sido publicado en diversos artículos. **Su difusión es libre siempre que se cite expresamente la procedencia del mismo.**

El equipo médico del CLMast

Copyright: Instituto de Estudios de Mastocitosis de Castilla la Mancha, SESCAM, Hospital Virgen del Valle, Toledo. Red Española de Mastocitosis (REMA). Prohibida su divulgación sin citar expresamente la procedencia.

FACTORES QUE PUEDEN DAR LUGAR A LA ACTIVACIÓN DEL MASTOCITO Y A LA LIBERACIÓN DE SUS MEDIADORES

Tabla 1. FACTORES POTENCIALMENTE DESENCADENANTES DE SÍNTOMAS DE LIBERACIÓN DE MEDIADORES MASTOCITARIOS EN PACIENTES CON MASTOCITOSIS (revisado en 4,5,13-16).

FACTOR DESENCADENANTE	FRECUENCIA‡	RECOMENDACIONES
Agentes físicos		
Calor, frío, cambios de temperatura ¹⁷⁻¹⁹	Frecuente	Evitar exposición
Roce o fricción de lesiones cutáneas ²⁰	Frecuente	Evitar
Manipulación de tracto gastrointestinal ^{14,21}	Excepcional	Premedicación
Endoscopias ²²	Excepcional	Premedicación
Ejercicio ^{17,18}	Excepcional	Evitar* Considerar premedicación*
Infecciones y/o síndromes febriles ^{17,19}	Excepcional en adultos Frecuente en niños	AntiH1 a demanda durante el proceso en niños
Factores emocionales		
Estrés, ansiedad, irritabilidad ^{14,17,23}	Frecuente	Evitar* Considerar ansiolíticos*
Fármacos		
Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) ^{8,18,19,24}	Raro	Comprobar tolerancia previa
Opioides ²⁴⁻²⁷	Raro	Comprobar tolerancia previa
Procedimientos anestésicos ^{6,14,18,28}	Raro	Premedicación
Quimioterápicos ²⁹	Desconocida	Premedicación
Terapias biológicas ²⁹	Desconocida	Premedicación (si indicado en ficha técnica)
Contrastes radiológicos		
Contrastes iodados ^{7,18,30,31}	Raro	Premedicación
Expansores de volumen		
Coloides ³²	Desconocida	Evitar
Venenos		
Himenópteros (avispa, abejas...) ^{19,21,33-37}	Frecuente	Evitar exposición* Inmunoterapia (si indicada)*
Alimentos		
Queso curado, chocolate, pescado azul, ahumados, frutos secos, fresa, etc... ^{18,19,38,39}	Raro	Evitar*
Miscelánea		
Dolor ⁴⁰	Desconocida	Analgesia precoz
Dentición ¹⁷ (niños)	Frecuente	AntiH1 a demanda*
Menstruación ^{19,41} (mujeres)	Desconocida	Considerar AntiH1 previo *
Inmunoterapia (himenópteros) ⁴²	Raro	Premedicación*
Vacunas ^{17,43-46}	Raro	Premedicación
Alcohol ¹⁸	Raro	Evitar*
Parto ^{3,47}	Raro	Premedicación

‡Frecuente, >20% casos; Raro, 1-20%; Excepcional, <1% de casos (según experiencia de la REMA^{3,6,8,17,19})

Esta tabla hace referencia a factores que pueden inducir desgranulación mastocitaria, lo cual no implica que todas las personas con patología mastocitaria presenten síntomas desencadenados por todos ellos.

Las recomendaciones marcadas con * sólo deben aplicarse a los pacientes que han presentado síntomas tras la exposición a los agentes en cuestión. El resto de recomendaciones son aplicables a todos los pacientes. En cualquier caso, es imprescindible llevar a cabo una evaluación individualizada de los pacientes.

1. AGENTES FÍSICOS

1.1. Calor y agua caliente

Son los desencadenantes más frecuentes de liberación de mediadores mastocitarios, especialmente en niños. Generalmente provocan síntomas locales como picor o enrojecimiento de lesiones cutáneas, aunque ocasionalmente pueden producir síntomas sistémicos.

Recomendaciones:

- *Usar agua templada para el baño y la ducha.*
- *Usar secador de pelo con temperatura regulable, evitando el aire caliente.*
- *Evitar ambientes muy calurosos o húmedos y cambios bruscos de temperatura. En invierno, es conveniente despojarse de la ropa de abrigo antes de entrar en domicilios o locales con calefacción. En verano, conviene poner en funcionamiento el aire acondicionado antes de acceder a vehículos expuestos al sol durante largos periodos.*
- *La depilación láser (fuente de calor) puede desencadenar síntomas locales, por lo que es conveniente tomar una dosis de antihistamínico 1 hora antes.*
- *Algunos pacientes especialmente sensibles al calor requieren tomar antihistamínicos (o reforzar el tratamiento de base) durante los meses de verano.*

1.2. Frío

Aunque mucho menos frecuentemente que el calor, el frío también puede desencadenar síntomas por activación mastocitaria en algunos pacientes.

Recomendaciones:

- *Evitar ambientes fríos.*
- *Protegerse adecuadamente del frío en invierno.*
- *Usar aire acondicionado con moderación.*
- *Algunos pacientes especialmente sensibles al frío requieren tomar antihistamínicos (o reforzar el tratamiento de base) durante los meses de invierno.*

1.3. Roce o fricción de la lesiones de la piel

El roce o fricción de las lesiones cutáneas generalmente desencadena síntomas locales como enrojecimiento de las mismas y picor, especialmente en niños. En ocasiones, especialmente si se frotan lesiones cutáneas de gran tamaño (mastocitomas), pueden producirse síntomas más severos como consecuencia de la liberación masiva de mediadores mastocitarios.²⁰

Recomendaciones:

- *Evitar frotar con la toalla para secar la piel después de la ducha o el baño.*
- *Evitar las maniobras como el signo de Darier, especialmente en lesiones de gran tamaño.*
- *Evitar en la medida de lo posible golpes y contusiones en zonas donde existan lesiones, especialmente en el cuero cabelludo en niños.*

1.4. Manipulación del tubo digestivo y endoscopias

Las maniobras que conllevan una manipulación del tubo digestivo ya sea de forma directa (durante cirugía del tubo digestivo)^{6,14,48} o indirecta (durante endoscopias)^{6,22} pueden activar los mastocitos de la mucosa del tracto gastrointestinal y desencadenar síntomas. Sin embargo, en experiencia de la REMA sólo existe un caso documentado de anafilaxia severa durante una cirugía abdominal abierta en relación con la manipulación directa de asas intestinales, y un episodio de flushing en el contexto de una endoscopia en un paciente al cual además se le había administrado un derivado opiáceo.⁶ Cabe mencionar que en ninguno de los dos casos se había utilizado premedicación.

Recomendaciones:

- *Premedicación de todos los procedimientos quirúrgicos y endoscópicos del tubo digestivo (ver protocolo específico)*

1.5. Ejercicio

El ejercicio es un desencadenante excepcional de activación mastocitaria^{17,18} pero también puede actuar como cofactor de otros desencadenantes.^{49,50} El enrojecimiento de la cara (flushing) y la taquicardia son respuestas fisiológicas normales al ejercicio y no deben considerarse como posibles síntomas de liberación de mediadores mastocitarios excepto que perduren en el tiempo tras haber cesado el ejercicio o asocien otros síntomas como picor o enrojecimiento de las lesiones cutáneas, mareo, hipotensión, o síntomas digestivos.

Recomendaciones:

- *En pacientes que presentan síntomas sugestivos de activación mastocitaria relacionada con el ejercicio, moderar su intensidad, cambiar el tipo de ejercicio o evitarlo.*
- *En casos seleccionados, considerar premedicar el ejercicio físico con antihistamínicos antiH1 y/o cromoglicato disódico.*

1.6. Infecciones y procesos febriles.

La fiebre es un desencadenante relativamente frecuente de liberación de mediadores mastocitarios en niños con mastocitosis.¹⁷

Recomendaciones:

- *Tratar precozmente la fiebre con antitérmicos. Si se administran AINEs es necesario haber confirmado tolerancia previa. En caso contrario, los antitérmicos de elección son paracetamol, coxibes y corticoides. Aunque la incidencia de*

reacciones tras la toma de coxibes es muy baja, es recomendable administrarlos en ambiente controlado (Hospital) si se desconoce tolerancia previa.

- *Administrar antihistamínicos antiH1 en todos los niños con mastocitosis (o síndrome de activación mastocitaria) que presenten fiebre, durante todo el tiempo que dure el proceso febril.*

2. FACTORES EMOCIONALES

2.1. Ansiedad y estrés

Existe considerable evidencia de que el estrés puede empeorar los síntomas de enfermedades relacionadas con los mastocitos como la alergia o el asma.⁵¹⁻⁵³ De igual forma, el estrés ha sido descrito como un factor capaz de desencadenar síntomas o de agravarlos en determinados pacientes con mastocitosis.^{54,55} En niños, un equivalente de la ansiedad y el estrés que también puede inducir síntomas de activación mastocitaria es la irritabilidad.¹⁷

Recomendaciones:

- *Evitar/controlar las situaciones que supongan un componente de estrés en los pacientes, tanto en su vida cotidiana como ante determinados procedimientos médicos.*
- *En aquellos pacientes que identifican el estrés como desencadenante habitual de síntomas es necesario valorar la administración de tratamiento ansiolítico y/o psicoterapia.*
- *En todos los procedimientos de riesgo debe administrarse ansiolíticos como parte de la premedicación siempre que se prevea que puedan desencadenar estrés (ver protocolos específicos).*

3. FÁRMACOS

3.1. AINEs (antiinflamatorios no esteroideos)

Son medicamentos empleados para controlar la fiebre y/o el dolor. Incluyen fármacos como la aspirina (ácido acetilsalicílico), ácido mefenámico, butibufeno, diclofenaco, aceclofenaco, fenbufén, fenilbutazona, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, dexketoprofeno, ketorolaco, meclofenamato, metamizol, nabumetona, naproxeno, piroxicam, propifenazona, etc...

Lea siempre el prospecto de los medicamentos que le receten para saber si pertenecen a este grupo de medicamentos.

El porcentaje de reacciones atribuidas a AINEs es del 9% en las mastocitosis pediátricas y del 13% en adultos.⁸

La elección del AINE a administrar en pacientes con patología mastocitaria debe ser evaluado individualmente en cada caso en función de su perfil de tolerancia previa.^{8,56}

Recomendaciones:

- *Por lo general se permite la administración de paracetamol en pacientes con mastocitosis y síndrome de activación mastocitaria puesto que habitualmente se tolera. Respecto a los AINEs, se permite la administración de aquellos que se hayan tolerado una vez que comenzaron los síntomas de la enfermedad (desde la aparición de lesiones cutáneas o desde el primer episodio de anafilaxia).*
- *En adultos que precisen AINEs y no haya constancia de tolerancia previa, el paciente no debe tomar estos medicamentos sin vigilancia médica. Se recomienda hacer la primera administración bajo vigilancia médica, eligiendo preferiblemente los inhibidores selectivos de COX-2 (celecoxib, etoricoxib o parecoxib) y meloxicam.*
- *En caso de niños que precisen tratamiento analgésico/antiinflamatorio más potente que paracetamol y no haya constancia de tolerancia previa, se recomienda realizar una prueba de tolerancia al AINE requerido (ibuprofeno o metamizol) bajo vigilancia médica. Como alternativa, se pueden utilizar corticoides.*

3.2. Fármacos opioides, opiáceos o mórficos

Estos fármacos se emplean en la anestesia, para controlar el dolor intenso, y en algunos casos como medicamentos para inhibir la tos. Entre ellos se encuentran la morfina, codeína, buprenorfina, petidina, meperidina, tramadol, dextrometorfano o dimetorfano, entre otros, que son capaces de activar los mastocitos y producir síntomas secundarios a la liberación de mediadores mastocitarios.^{57,58}

En una serie publicada de pacientes con mastocitosis, los opiáceos pudieron estar implicados en la aparición de síntomas secundarios a la liberación de mediadores mastocitarios en un 6% de los casos, aunque sin poder demostrarse que fuera el agente causal primario.⁶

Entre este grupo de fármacos, los opiáceos semisintéticos son los más seguros en pacientes con mastocitosis o síndrome de activación mastocitaria, y deben considerarse de elección.^{6,58-60}

Lea siempre el prospecto de los medicamentos que le receten para saber si pertenecen a este grupo de medicamentos.

Recomendaciones:

- *En pacientes con mastocitosis y síndrome de activación mastocitaria se permite la administración de aquellos fármacos que haya tolerado una vez que comenzaron los síntomas de la enfermedad.*
- *En caso de precisar alguno de estos fármacos y no tener constancia de tolerancia previa, el paciente no debe tomar estos medicamentos sin vigilancia médica, y se recomienda hacer la primera administración bajo vigilancia médica, preferiblemente tramadol si se considera que el paciente va a necesitar tratamiento domiciliario. En el caso específico de la tos, se pueden administrar antihistamínicos como la cloperastina (Flutox®) como alternativa.*

- *Si precisa recibir alguno de estos fármacos en el contexto de una anestesia, no ha presentado reacciones adversas previas con este grupo de fármacos, pero no se tiene constancia sobre qué fármaco en concreto tolera, se recomienda emplear los opiáceos semisintéticos (fentanilo, remifentanilo, alfentanilo o sufentanilo).⁶*

3.3. Anestesia

Algunos fármacos empleados en la preanestesia, durante las fases de inducción y mantenimiento de la misma, o en la postanestesia, pueden inducir la liberación de mediadores mastocitarios, tanto preformados (histamina, heparina, triptasa), como aquellos originados durante el proceso de activación mastocitaria (PGD₂, LTE₄).

El mecanismo por el cual se originan estos cuadros puede ser mediado por los receptores para la inmunoglobulina E (FcεRI), los receptores Fcγ o a través del sistema del complemento. Los mediadores liberados por cualquiera de estos mecanismos pueden actuar sobre órganos diana como el corazón, vasos, piel, pulmón y otros, pudiendo dar lugar a trastornos cardiacos, hemodinámicos y metabólicos similares, y producir incluso algunos cuadros graves como reacciones anafilácticas o anafilactoides, y alteraciones de la coagulación sanguínea.⁶¹⁻⁷¹

En un estudio de la REMA sobre 726 procedimientos anestésicos realizados en pacientes con mastocitosis, la frecuencia de síntomas secundarios a la liberación de mediadores mastocitarios y anafilaxia en relación con la administración de fármacos anestésicos fue del 2% y 0,4%, respectivamente, en adultos, y del 4% y 2%, respectivamente, en niños, aunque conviene tener en cuenta que el grupo de pacientes pediátricos era mucho más pequeño que el de adultos lo cual podría afectar a los resultados.⁶ Otras series de pacientes pediátricos han descrito la ausencia de episodios de anafilaxia relacionados con la administración de fármacos anestésicos.^{1,2}

En el estudio de la REMA, en pacientes adultos con mastocitosis, los factores que con más frecuencia se asociaron a la presencia de síntomas de liberación de mediadores en el período perianestésico fueron: 1) historia de anafilaxia previa, 2), procedimientos de cirugía mayor, 3) administración de anestesia general y, 4) falta de premedicación con antihistaminicos H₁ + antihistamínicos H₂ + benzodicepinas.^{6,56}

Recomendaciones:

- *Seleccionar anestesia local, loco-regional o epidural siempre que sea posible.*
- *Controlar los factores físicos y emocionales: temperatura, ansiedad y estrés perianestésico. Si es necesario, administrar ansiolíticos y/o sedación.*
- *Administrar premedicación en todos los pacientes que deben someterse a procedimientos en los que se utilicen fármacos anestésicos (ver protocolos específicos).*
- *Evitar el uso de fármacos α y β bloqueantes durante el período de administración de fármacos anestésicos.*
- *Monitorización estrecha de los pacientes durante el procedimiento anestésico.*

- *Tratamiento precoz de síntomas sugestivos de activación mastocitaria en caso de que aparezcan.*

3.4. Quimioterapia y otros fármacos citorreductores

Este tipo de medicamentos son utilizados para destruir células que se producen a gran velocidad. Estos fármacos tienen la capacidad de destruir, en mayor o menor medida, las células de la médula ósea (incluyendo los mastocitos), lo cual podría inducir la liberación de los mediadores mastocitarios y, en ocasiones, producir reacciones de hipersensibilidad,²⁹ por lo que en muchas de estas terapias se recomienda administrar corticoides y antihistamínicos profilácticos en la población general. Sin embargo, no hay estudios que determinen el riesgo de desencadenar síntomas en pacientes con mastocitosis para cada agente quimioterápico o citorreductor específico.

En el caso concreto de los medicamentos quimioterápicos o citorreductores utilizados en ocasiones en el tratamiento de las mastocitosis, sólo se ha documentado un caso asociado a síntomas de liberación de mediadores mastocitarios desencadenado por clorodeoxiadenosina (cladribina, 2-CdA) (*Javed Sheik, Beth Israel Hospital, Harvard Medical School, comunicación personal, Septiembre 2002*), y un caso desencadenado por interferon alfa-2b.⁷²

Recomendaciones:

- *Se recomienda administración en ambiente controlado (Hospital), al menos las primeras dosis.*
- *Administrar premedicación antes de la administración de todos los agentes en que esté recomendado según ficha técnica. En el resto de fármacos quimioterápicos o citorreductores de uso parenteral, administrar premedicación antes de las primeras dosis (ver protocolos específicos).*

3.5. Terapias biológicas con anticuerpos monoclonales

No hay evidencia de que este tipo de terapias induzcan por sí mismas más reacciones en pacientes con mastocitosis que en la población general, aunque es bien sabido que algunos anticuerpos monoclonales pueden desencadenar reacciones de tipo alérgico o pseudoalérgico.²⁹

Recomendaciones:

- *Se recomienda administración en ambiente controlado (Hospital), al menos las primeras dosis.*
- *Administrar premedicación en aquellas terapias que así lo tengan indicado en su ficha técnica (ej. Rituximab).*

4. CONTRASTES RADIOLÓGICOS

4.1. Contrastes radiológicos iodados

Estudios *in vitro* han demostrado que la mayor parte de los medios de contraste radiológicos iodados pueden producir, por diversos mecanismos, liberación de mediadores mastocitarios.^{7,30,63,73}

Se han descrito algunos casos de anafilaxia desencadenada por contrastes radiológicos iodados, con una frecuencia de aparición en las series de pacientes con mastocitosis publicadas del 0-3% en adultos y 0% en niños.^{18,31,74}

Si fuera imprescindible su utilización, son de elección los medios de contraste no iónicos (de baja osmolaridad) por su menor capacidad para inducir desgranulación mastocitaria. Forman parte de este grupo el iohexol, iopamidol, iopromida, ioxelán, ioversol, iobitridol o iomeprol.

Recomendaciones:

- *Administrar premedicación en todos los casos que deban someterse a procedimientos en los que se utilicen contrastes radiológicos iodados (ver protocolos específicos).*
- *Evitar el uso de fármacos α y β bloqueantes durante el período de administración de contrastes radiológicos iodados.*
- *Administrar el contraste radiológico iodado bajo supervisión médica y con fácil accesibilidad a un eventual tratamiento de emergencia.*

4.2. Contrastes radiológicos no iodados

Los contrastes radiológicos no iodados como el sulfato de bario, el gadolinio y la fluoresceína, entre otros, así como los radiotrazadores (ej. Galio, Tecnecio-99, Talio, Sestamibi) se pueden emplear de forma segura sin necesidad de premedicación.

5. EXPANSORES DE VOLUMEN

5.1. Coloides

Los expansores de volumen son sustancias administradas para la reposición de volumen en casos de hipotensión o hipovolemia. La incidencia de reacciones secundarias a desgranulación mastocitaria por estas sustancias es inferior al 1% en la población general y su aparición parece guardar relación con la presencia de moléculas de alto peso molecular.⁷⁵

Las reacciones pueden ocurrir por un mecanismo mediado por IgE, en cuyo caso es necesaria una sensibilización previa, o en una primera exposición.

Se desconoce la incidencia de reacciones desencadenadas por estas sustancias en pacientes con mastocitosis y síndrome de activación mastocitaria.

Recomendaciones:

- *Siempre que sea posible, utilizar cristaloides para reposición de volumen. Evitar moléculas de alto peso molecular como el Dextrano.*

- *En experiencia del CLMast, existe un caso documentado de reacción anafiláctica severa no IgE-mediada tras administración de Gelafundina® en un paciente con mastocitosis sistémica, por lo que también recomendamos evitar el uso de gelatinas siempre que sea posible.*
- *En caso que sea necesario el empleo de coloides de alto peso molecular o gelatinas, recomendamos su administración en ambiente controlado (Hospital).*

6. VENENOS

6.1. Himenópteros

El veneno de abejas y avispas es el desencadenante más frecuentes de activación mastocitaria en pacientes con mastocitosis sistémica en España.^{19,21,33,37} En otras regiones del mundo como Norteamérica, la anafilaxia desencadenada por la hormiga roja (*Solenopsis invicta*) es relativamente frecuente en pacientes con mastocitosis.⁷⁶

La anafilaxia por picadura de insectos es especialmente frecuente en pacientes con mastocitosis que no presentan lesiones cutáneas constituyendo, en la mayoría de estos casos, la forma de presentación de la enfermedad que originará su estudio y posterior diagnóstico. En los pacientes adultos que presentan lesiones cutáneas, la incidencia de anafilaxia por picadura de himenópteros es mucho menor, y en niños es excepcional.^{31,77}

La mayor parte de las reacciones frente a himenópteros son IgE mediadas, por lo que el estudio alergológico es necesario en todos los casos. En algunos pacientes con estudio alergológico convencional (pruebas cutáneas e IgE específicas) negativo, es posible establecer el mecanismo IgE mediado mediante el estudio molecular por componentes¹⁹ o mediante un test de activación de basófilos.⁷⁸

La inmunoterapia específica frente al veneno de abejas y avispas está indicada en todos los casos de mastocitosis asociada a anafilaxia por picadura de estos insectos con estudio alergológico positivo y deberá mantenerse de por vida.^{43,44,79}

Recomendaciones:

- *Evitar en la medida de lo posible la exposición a himenópteros.*
- *Los pacientes con historia previa de anafilaxia por himenópteros deberán llevar siempre consigo medicación de emergencia que incluya antihistamínicos H1, corticosteroides y un autoinyector de adrenalina, y deberán ser entrenados en la utilización adecuada de estos fármacos en caso de repicadura.*
- *Realizar estudio alergológico en todos los pacientes con historia de anafilaxia por picadura de himenópteros.*
- *En caso de estudio alergológico positivo, comenzar inmediatamente inmunoterapia específica (no es necesario disponer de confirmación de diagnóstico de mastocitosis en los casos no estudiados en el momento del estudio alergológico).*
- *Existen varios casos documentados de mastocitosis con reacciones alérgicas sistémicas tras repicaduras en campo abierto al interrumpir la inmunoterapia una*

vez confirmada su eficacia previa,^{79,80} por lo que actualmente se recomienda mantener la inmunoterapia de manera indefinida en pacientes diagnosticados de mastocitosis.⁵⁶

6.2. Otros insectos

La incidencia de anafilaxia por picadura/mordedura de otros insectos o animales es extremadamente infrecuente en España. En la experiencia del CLMast sólo hay documentados casos aislados de anafilaxia desencadenados por mosca común,¹⁹ mosquito,¹⁹ *hippobosca equina* (mosca de las caballerizas)⁸¹ y *thaumetopoea pityocampa* (procesionaria del pino).⁸²

Recomendaciones:

- *Evitar exposición a insectos/animales potencialmente venenosos en viajes a zonas de riesgo. Considerar llevar consigo medicación de emergencia.*

7. ALIMENTOS

A diferencia de lo que generalmente se cree, la frecuencia de síntomas desencadenados por alimentos en pacientes con mastocitosis y síndromes de activación mastocitaria es baja (13% y 9%, respectivamente).¹⁹ En algunos de estos casos se producen como consecuencia de un mecanismo mediado por IgE, ya sea por la presencia de anticuerpos frente a un alimento en concreto, frente a un alérgeno común presente en diferentes alimentos (p. ej. LTP) , o frente a *Anisakis Simplex* (parásito de pescados y cefalópodos de origen marino).^{38,83,84}

Sin embargo, no se han encontrado diferencias en los niveles de diaminooxidasa (enzima que degrada la histamina) entre los pacientes con mastocitosis que durante la evolución de la enfermedad presentan episodios de anafilaxia y los que no sufren esta complicación,¹⁸ y tampoco hay evidencia que soporte la necesidad de restringir de manera sistemática el consumo de alimentos liberadores de histamina en todos los pacientes con mastocitosis y síndrome de activación mastocitaria.^{85,86}

Por lo tanto se recomienda una dieta libre, indicando sólo restricciones de alimentos concretos a los pacientes con patología mastocitaria que presenten síntomas secundarios a la ingestión de los mismos. Además resulta necesario proceder a realizar un estudio alergológico frente a aquellos alimentos específicos que hayan desencadenado síntomas de liberación de mediadores mastocitarios incluido anafilaxia.

Recomendaciones:

- *Realizar estudio alergológico completo siempre que se sospeche que un alimento está implicado en el desarrollo de síntomas sugestivos de activación mastocitaria.*
- *No hacer dietas restrictivas generalizadas. Evitar únicamente aquellos alimentos que el paciente es capaz de relacionar claramente con la aparición de síntomas cada vez que se ingieren.*
- *En caso de alergia, leer detenidamente las etiquetas de los productos que se adquieren para confirmar la ausencia de trazas del alérgeno frente al que se ha*

demostrado sensibilización y extremar la precaución (especialmente en comidas que se realizan fuera del domicilio) para evitar exposiciones inadvertidas.

- *En caso de alergia a *Anisakis simplex*, cada paciente debe seguir las indicaciones específicas que se le indiquen sobre la ingestión de pescados y cefalópodos procedentes del mar en función de los síntomas que haya presentado y de los niveles de IgE que tenga frente al *Anisakis*. Una vez que se ha detectado la sensibilización frente al *Anisakis*, en caso de consumir pescados y cefalópodos de origen marino, éstos se deben congelar a -20°C al menos durante 3 días previo a ser cocinados, ya que estos son los procedimientos que garantizan la destrucción de la larva.⁸⁷*

8. MISCELÁNEA

8.1. Dentición.

La dentición en los niños no deja de ser un proceso inflamatorio que también se ha descrito como una situación que puede desencadenar síntomas por activación mastocitaria en algunos niños con mastocitosis.¹⁷

Recomendaciones:

- *Iniciar tratamiento antimedador (o reforzar el tratamiento antimedador de base) en caso de que aparezcan síntomas relacionados con la liberación de mediadores mastocitarios en el contexto de la dentición.*

8.2. Menstruación.

La exacerbación de determinadas enfermedades en las que intervienen los mastocitos como la dermatitis atópica o el asma durante la menstruación o los días previos a la misma, es un hecho bien conocido que demuestra la influencia de los cambios hormonales durante el ciclo menstrual de las mujeres en la activación de los mastocitos.^{88,89}

Algunas mujeres con patología mastocitaria asocian el empeoramiento de los síntomas secundarios a activación mastocitaria con la menstruación (y/o los días previos a la misma), aunque la aparición de episodios graves de liberación de mediadores mastocitarios en este contexto es excepcional.⁴¹

Recomendaciones:

- *En los casos en los que existe una clara asociación entre la menstruación y la aparición o agravamiento de síntomas de liberación de mediadores mastocitarios y presentan ciclos regulares (previsibles) es recomendable administrar tratamiento antimedador (habitualmente antihistamínicos antiH1) o reforzar el tratamiento antimedador de base desde 3-5 días antes de la menstruación hasta su finalización.*

8.3. Inmunoterapia frente a alérgenos

Son productos empleados para reducir la sensibilización frente a un determinado alérgeno y los síntomas que éstos desencadenan.

Recomendaciones:

- *Administración en ambiente controlado (Hospital/Centro de Salud) para las que se emplean por vía subcutánea en cualquier fase (inicio o mantenimiento), y en la fase de inicio de las que se emplean por vía sublingual u oral.*
- *En el caso de inmunoterapia subcutánea frente a veneno de himenópteros, la administración debe realizarse siempre en el Hospital. Se recomienda utilizar pautas convencionales o cluster, ya que este tipo de pautas se han asociado a una menor frecuencia de reacciones sistémicas que las pautas rush en los pacientes con patología mastocitaria.^{44,90}*
- *En caso de aparición de síntomas locales leves tras alguna dosis de inmunoterapia se recomienda premedicar las dosis sucesivas con un antihistamínico H1 oral.*
- *En caso de aparición de síntomas severos tras alguna dosis de inmunoterapia se recomienda premedicar las dosis sucesivas con un antihistamínico H1 + antihistamínico H2 + corticoides, reevaluar el extracto administrado y la pauta (disminuir y/o dividir la dosis), o valorar tratamiento con omalizumab.⁴²*

8.4. Vacunas.

Las vacunas son productos que se administran para producir inmunización frente a agentes infecciosos. Constituyen un desencadenante infrecuente de liberación de mediadores mastocitarios en pacientes con mastocitosis.

Dentro de su baja frecuencia, los casos que presentan más comúnmente síntomas relacionados con vacunación son los niños con afectación cutánea extensa.^{17,46}

En el caso concreto de las vacunas para la prevención del síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus 2 (SARS-Cov-2), la información existente en cuanto a la seguridad de la vacuna en pacientes con mastocitosis y síndromes de activación mastocitaria sugiere que se trata de un procedimiento seguro, aunque conviene seguir las mismas recomendaciones que para otras vacunas.^{91,92}

Recomendaciones:

- *Premedicación oral con antihistamínicos antiH1 en todo tipo de vacunas (ver protocolos específicos).*
- *Administración en ambiente controlado (Hospital/Centro de Salud).*

8.5. Parto.

Tanto el trabajo de parto, como el estrés, el dolor y la administración de anestesia pueden inducir la liberación de mediadores mastocitarios en mujeres parturientas con patología mastocitaria.

El CLMast cuenta con la experiencia de un total de 138 gestaciones a término (118 partos vaginales y 20 cesáreas) en 91 mujeres diagnosticadas de mastocitosis, en las que se realizaron diferentes técnicas anestésicas (anestesia epidural en 81 casos). En tan sólo 5 de los 138 partos se objetivaron síntomas relacionados con la

liberación de mediadores mastocitarios, todas ellas leves (prurito generalizado en 2 casos, eritema generalizado en 2 casos, y eritema de tronco y facial en 1 caso). En 4 de estas pacientes no se administró premedicación, y 2 de ellas no habían recibido ningún anestésico, por lo que los síntomas fueron atribuidos al propio proceso del parto.³

Respecto a los fármacos inductores del parto, se ha empleado oxitocina en 31 casos sin evidencia de complicaciones por lo que se recomienda como fármaco de elección si fuera preciso.³ Por el contrario, no hay suficientes datos que garanticen la seguridad del uso de prostaglandinas (dinoprostona -PGE2-, misoprostol -PGE1-) en pacientes gestantes con patología mastocitaria.

Recomendaciones:

- *Premedicación (ver protocolos específicos).*
- *Si es necesario inducir el parto se recomienda emplear oxitocina.*

PROTOSCOLOS ESPECÍFICOS PARA SITUACIONES DE RIESGO

CONSIDERACIONES GENERALES

1. VALORAR LAS INDICACIONES ESPECÍFICAS DADAS A CADA PACIENTE EN SU INFORME CLÍNICO

2. FÁRMACOS DE ELECCIÓN EN LOS PROCEDIMIENTOS DE RIESGO

Como norma general, se deben considerar de elección aquellos fármacos que el paciente haya tolerado previamente.

Si se desconoce la tolerancia previa para cada grupo farmacológico con riesgo de inducir activación mastocitaria, se recomienda administrar los fármacos que tienen menos probabilidades de desencadenar un episodio de liberación de mediadores mastocitarios (Tabla 2).

3. ESTUDIOS DE ALERGIA ANTES DE LOS PROCEDIMIENTOS DE RIESGO

Sólo en los pacientes que previamente hayan presentado reacciones en el contexto de la administración de alguno de estos fármacos, es necesario realizar un estudio alergológico y descartar sensibilización (ej. mecanismo IgE mediado) al fármaco involucrado y/u otros del mismo grupo, para seleccionar aquellos agentes frente a los que el paciente no se encuentre sensibilizado.

4. DETERMINACIÓN DE TRIPTASA SÉRICA EN LOS PROCEDIMIENTOS DE RIESGO

En caso de desarrollar síntomas sugestivos de liberación de mediadores mastocitarios durante un procedimiento de riesgo, se deberá extraer una muestra de sangre (tubo de suero con gel) durante las primeras 4 horas desde el inicio de los síntomas para la determinación de triptasa sérica. NO ES NECESARIO HACER LA DETERMINACIÓN URGENTE DE TRIPTASA, PERO SÍ EXTRAER LA MUESTRA EN EL PLAZO INDICADO. Una vez extraída la muestra se puede procesar como otras muestras de rutina o esperar al día siguiente para procesarla.

Para los centros en los que no resulte posible llevar a cabo estas determinaciones, existe la posibilidad de remitir la muestra al CLMast. Para ello, es imprescindible contactar previamente con el laboratorio K. F. Austen del CLMast para informar que la muestra va a ser enviada:

- Si la muestra va a ser recibida en el CLMast durante las primeras 24 horas de la extracción se puede enviar el tubo de suero con gel sin procesar a temperatura ambiente.
- Si la muestra va a ser recibida en el CLMast pasadas las 24 horas de la extracción, se deberá enviar en nieve carbónica al menos 2 alícuotas del suero (previamente congelado a -80°C).

Las muestras que se envíen al CLMast deberán acompañarse de un documento en el que conste nombre y apellidos del paciente, centro de procedencia de la muestra, teléfono o e-mail de contacto del médico que envía la muestra y un breve resumen de la historia clínica, indicando el tipo de síntomas que ha presentado el paciente y el posible desencadenante de la reacción.

5. EVALUACIÓN INDIVIDUAL DEL RIESGO

Aunque globalmente la probabilidad de desarrollar síntomas relacionados con la liberación de mediadores en pacientes con patologías mastocitarias sometidos a los procedimientos que se describirán a continuación es baja, ésta es significativamente mayor que en la población general.

Sin embargo, el riesgo de estos procedimientos puede variar significativamente de unos pacientes a otros. Por ello, es recomendable determinar el riesgo individual de cada paciente previo a estos procedimientos para adecuar la premedicación antimediadora necesaria en cada caso (ver protocolos específicos).

6. CONSIDERACIONES SOBRE LA RETIRADA DEL MERCADO DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN RANITIDINA

En anteriores versiones de estos protocolos se incluía la ranitidina (VO o IV) como parte de la premedicación en la mayoría de las situaciones de riesgo que se detallarán a continuación, y su eficacia en combinación con los otros fármacos para prevenir reacciones en pacientes con mastocitosis y enfermedades relacionadas ha sido ampliamente demostrada.

En 2019, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) decidió la retirada del mercado de todos los medicamentos VO que contienen ranitidina debido a la detección de la impureza N-Nitrosodimetilamina en niveles superiores a los establecidos. En febrero de 2022, se decidió además la retirada del mercado de la ranitidina IV y el cese de su formulación magistral.

Como alternativa a la ranitidina oral hay disponible en el mercado el medicamento famotidina oral. Sin embargo, a la fecha de redacción de estos protocolos, no existe un antiH₂ endovenoso comercializado en España.

Tras notificar la necesidad de disponer de una alternativa a la ranitidina IV para la premedicación de las situaciones de riesgo en pacientes con mastocitosis y enfermedades relacionadas, a fecha de hoy la AEMPS indica como única alternativa la **solicitud como medicación en situaciones especiales del medicamento extranjero famotidina (2 ml) 10 mg/ml, 5 unidades suspensión inyectable**.

Dicha solicitud se debe realizar de forma telemática a través de la aplicación informática de medicamentos en situaciones especiales de la AEMPS (<https://sede.aemps.gob.es/usoHum/otros/medicamentos-situaciones-especiales.html>). La AEMPS también dispone de un correo electrónico para todo lo relativo a estas solicitudes (medicamentos_especiales@aemps.es).

Conviene tener en cuenta que, a diferencia de la ranitidina, la seguridad y eficacia de la famotidina en niños no están bien establecidas. En todo caso, consideramos que el beneficio de usar famotidina como premedicación de las situaciones descritas en este documento en la población pediátrica supera al potencial riesgo de toxicidad, por lo que recomendamos su empleo tal y como se especificará en cada indicación.

En las diferentes situaciones de riesgo que se detallarán a continuación, siempre que se indique la famotidina IV esta vía será de elección, por lo que para situaciones programadas o no urgentes (cirugías, contrastes iodados, parto...)

debería realizarse la solicitud de famotidina IV como medicamento en situaciones especiales de acuerdo a las indicaciones de la AEMPS. Solo en los casos en los que no sea posible disponer de la famotidina IV (ej. cirugía urgente) se administrará famotidina VO como alternativa.

Una situación para la cual la AEMPS no ha ofrecido por el momento ninguna alternativa, a pesar de haberlo puesto en conocimiento desde la REMA, es la necesidad de premedicación de una situación de riesgo no programada (imprevista) de un paciente que no admite la VO (ej. inconsciencia) si el centro sanitario no dispone de stock de famotidina IV para su administración. En estas circunstancias, no es posible garantizar la eficacia completa del protocolo de premedicación.

7. OTRAS CONSIDERACIONES

Es recomendable que los pacientes sometidos a procedimientos de riesgo no presenten síntomas de liberación de mediadores mastocitarios en las 24 horas previas al procedimiento. En caso contrario, se deberá valorar retrasar el procedimiento hasta que los síntomas estén controlados y si no es posible, deberá considerarse al paciente al menos como de riesgo moderado.

Es importante garantizar la ausencia de estrés o ansiedad en el paciente en las 24 horas previas al procedimiento que potencialmente puede desencadenar liberación de mediadores mastocitarios.

Es recomendable asimismo garantizar una temperatura ambiental templada en la estancia donde se realizan procedimientos de riesgo en este tipo de pacientes.

Durante los procedimientos de riesgo, siempre que sea posible, se deberán evitar el uso de bloqueantes α y β adrenérgicos.

PROTOCOLO DE ANESTESIA GENERAL

1. Evaluación individual del riesgo.

ALTO RIESGO**	MODERADO RIESGO	BAJO RIESGO
Cualquier tipo de reacción tras anestesia general CON premedicación*	Cualquier tipo de reacción (excepto anafilaxia) tras anestesia general SIN premedicación*	No historia de reacciones tras anestesia general
o	o	o
Anafilaxia tras anestesia general SIN premedicación*	Síntomas de liberación de mediadores en las 24 h previas	Anestesia general nunca administrada

*Es imprescindible haber realizado previamente estudio alergológico de los fármacos empleados en el procedimiento que desencadenó la reacción y/u otros del mismo grupo para seleccionar aquellos frente a los que no se demuestre sensibilización. En caso contrario, y siempre que sea posible, se retrasará el procedimiento hasta completar el estudio.

**Idealmente, contactar previamente con el CLMast.

2. Premedicación de anestesia general.

2.1. Pacientes de BAJO RIESGO

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV **1 HORA ANTES**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) **1 HORA ANTES**
- Metilprednisolona 1 mg/kg IV (o corticoide equivalente): **1 HORA ANTES**
- Diazepam 5 mg VO (o benzodiacepina equivalente): **1 HORA ANTES**

2.2. Pacientes de MODERADO RIESGO

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV **13 HORAS, 7 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 6 horas)**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) **13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Metilprednisolona: 1 mg/kg IV **13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Diazepam 5 mg VO **1 HORA ANTES**

2.3. Pacientes de ALTO RIESGO

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV **25 HORAS, 19 HORAS, 13 HORAS, 7 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 6 horas)**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) **25 HORAS, 13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Metilprednisolona: 1.5 mg/kg IV **25 HORAS, 13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Diazepam: 5 mg VO **25 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 24 horas)**
- Montelukast: 10 mg VO **25 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 24 horas)**

NOTAS: Las dosis de los medicamentos corresponden a adultos. En niños, ajustar las dosis según peso.

Solo es estrictamente necesaria la vía IV para las dosis de polaramine® y metilprednisolona indicadas a administrar 1 hora antes de la anestesia. Para dosis previas (ej. 25 horas antes, 19 horas, 13 horas antes ó 7 horas antes), se pueden administrar VO utilizando las siguientes dosis: polaramine® 6 mg y prednisona 1-1.5 (dependiendo del riesgo) mg/Kg.

En caso de **CIRUGÍA DE EXTREMA URGENCIA** administrar las dosis de polaramine® y metilprednisolona que correspondan de acuerdo al riesgo EN BOLO IV DIRECTO, administrar sedación a criterio del anestesista e iniciar anestesia.

3. Inducción y mantenimiento de anestesia.

- Siempre que sea posible, se administrarán los fármacos que el paciente haya tolerado previamente.
- En caso de desconocer tolerancia previa, se recomienda el uso de etomidato, midazolam, propofol, ketamina, óxido nitroso e inhalatorios fluorados (Tabla 2).

4. Relajantes musculares

- Siempre que sea posible, se administrarán los fármacos que el paciente haya tolerado previamente.
- En caso de desconocer tolerancia previa, se recomienda administrar relajantes musculares con estructura rígida como rocuronio, pancuronio o vecuronio (Tabla 2).
- Para revertir el efecto relajante muscular se puede usar cualquier fármaco que se considere oportuno (neostigmina, sugammadex...)

5. Expansores de volumen

- Siempre que sea posible, se administrarán los expansores de volumen que el paciente haya tolerado previamente.
- En caso de desconocer tolerancia previa, los expansores de volumen de elección son los cristaloides como Ringer lactato® o Suero Salino Fisiológico (Tabla 2).
- En caso de precisar coloides se evitara los dextrans y gelatinas (Tabla 2).

6. Opioides

- Siempre que sea posible, se administrarán los derivados opiáceos que el paciente haya tolerado previamente.
- En caso de desconocer tolerancia previa, se recomienda administrar opioides sintéticos como fentanilo, remifentanilo, alfentanilo o sufentanilo (Tabla 2).

7. AINEs

- Siempre que sea posible, se administrarán los AINEs que el paciente haya tolerado previamente.
- En caso de desconocer tolerancia previa, se recomienda administrar inhibidores de la COX-2 (Tabla 2).

8. Otras consideraciones

- No hay contraindicación para administrar antibióticos y heparina, a no ser que el paciente tenga historia de alergia previa a estos fármacos.

TABLA 2. AGENTES PERMITIDOS Y NO RECOMENDADOS EN LA PERIANESTESIA

AGENTES	PERMITIDOS	NO RECOMENDADOS
Sedantes orales, intravenosos e inhalados		
Benzodiazepinas	Midazolam	
	Diacepam	
Hipnóticos	Etomidato	
	Ketamina	
	Propofol	
Anestesia inhalatoria	Desflurano	
	Isoflurano	
	Sevoflurano	
	Óxido nitroso	
Anestesia local		
Anestésicos grupo amida	Mepivacaína	
	Bupivacaína	
	Lidocaína	
	Ropivacaína	
	Articaína	
Anestésicos grupo éster		Benzocaína
		Procaína
		Clorprocaína
		Tetracaína
Bloqueantes neuromusculares		
No despolarizantes	Rocuronio	Atracurio
	Pancuronio	Mivacurio
	Vecuronio	D-tubocurarina
	Cisatracurio	Galamina
Despolarizantes		Succinilcolina
Expansores de volumen		
Cristaloides	Ringer lactato	
Coloides	Albúmina	Dextranos
	Almidón hidroxietílico	Gelatinas
Analgésicos intravenosos		
Para-aminofenoles	Paracetamol	
AINEs	Parecoxib	Dexketoprofeno*
		Diclofenaco*
		Ketorolaco*
		Metamizol*
Opioides	Fentanilo	Morfina*
	Remifentanilo	Meperidina*
	Alfentanilo	Tramadol*
	Sufentanilo	

*Los agentes considerados *a priori* como "no recomendados" pueden administrarse siempre y cuando se haya comprobado tolerancia previa.

PROTOCOLO DE CONTRASTES RADIOLÓGICOS IODADOS

1. Evaluación individual del riesgo.

ALTO RIESGO**	MODERADO RIESGO	BAJO RIESGO
Cualquier tipo de reacción tras contraste iodado CON premedicación*	Cualquier tipo de reacción (excepto anafilaxia) tras contraste iodado SIN premedicación*	No historia de reacciones tras contraste iodado
o	o	o
Anafilaxia tras contraste iodado SIN premedicación*	Síntomas de liberación de mediadores en las 24 h previas	Contraste iodado nunca administrado

*Es imprescindible haber realizado previamente estudio alergológico del contraste iodado empleado en el procedimiento que desencadenó la reacción y/u otros del mismo grupo para seleccionar aquellos frente a los que no se demuestre sensibilización. En caso contrario, y siempre que sea posible, se retrasará el procedimiento hasta completar el estudio.

**Idealmente, contactar previamente con el CLMast.

2. Premedicación de contrastes radiológicos iodados.

2.1. Pacientes de BAJO RIESGO

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV **1 HORA ANTES**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) **1 HORA ANTES**

2.2. Pacientes de MODERADO RIESGO

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV **13 HORAS, 7 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 6 horas)**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) **13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Metilprednisolona: 1 mg/kg IV **13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Diazepam 5 mg VO **1 HORA ANTES**

2.3. Pacientes de ALTO RIESGO

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV **25 HORAS, 19 HORAS, 13 HORAS, 7 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 6 horas)**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) **25 HORAS, 13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Metilprednisolona: 1.5 mg/kg IV **25 HORAS, 13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Diazepam: 5 mg VO **25 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 24 horas)**
- Montelukast: 10 mg VO **25 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 24 horas)**

NOTAS: Las dosis de los medicamentos corresponden a adultos. En niños, ajustar las dosis según peso.

Solo es estrictamente necesaria la vía IV para las dosis de polaramine® y metilprednisolona indicadas a administrar 1 hora antes de la anestesia. Para dosis previas (ej. 25 horas antes, 19 horas antes, 13 horas antes ó 7 horas antes), se pueden administrar VO utilizando las siguientes dosis: polaramine® 6 mg y prednisona 1-1.5 (dependiendo del riesgo) mg/Kg.

3. Administración de contrastes radiológicos iodados.

- Siempre que sea posible, se administrarán contrastes que el paciente haya tolerado previamente.
- En caso de desconocer tolerancia previa, se recomienda el uso de contrastes no iónicos (de baja osmolaridad) como iohexol, iopamidol, iopromida, ioxelán, ioversol, iobitridol o iomeprol, y administrarlos lentamente.
- En pacientes con riesgo moderado y alto, es conveniente administrar el contraste radiológico iodado bajo supervisión médica y en condiciones de acceso rápido a un eventual tratamiento de emergencia.

PROTOCOLO DE ANESTESIA LOCAL o LOCO-REGIONAL

1. Evaluación individual del riesgo.

ALTO RIESGO**	MODERADO RIESGO	BAJO RIESGO
Cualquier tipo de reacción tras anestesia local o loco-regional CON premedicación*	Cualquier tipo de reacción (excepto anafilaxia) tras anestesia local o loco-regional SIN premedicación*	No historia de reacciones tras anestesia local o loco-regional
o	o	o
Anafilaxia tras anestesia local o loco-regional SIN premedicación*	Síntomas de liberación de mediadores en las 24 h previas	Anestesia local o loco-regional nunca administrada

*Es imprescindible haber realizado previamente estudio alergológico del anestésico empleado en el procedimiento que desencadenó la reacción y/u otros del mismo grupo para seleccionar aquellos frente a los que no se demuestre sensibilización. En caso contrario, y siempre que sea posible, se retrasará el procedimiento hasta completar el estudio.

**Idealmente, contactar previamente con el CLMast.

2. Premedicación de anestesia.

2.1. Pacientes de BAJO RIESGO

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 6 mg VO **1 HORA ANTES**
- Famotidina: 40 mg VO **1 HORA ANTES (OPCIONAL)**
- Diazepam: 5 mg VO en aquellos adultos en los que se prevea que la intervención pueda generar ansiedad **1 HORA ANTES**

2.2. Pacientes de MODERADO RIESGO

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV **13 HORAS, 7 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 6 horas)**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) **13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Metilprednisolona: 1 mg/kg IV **13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Diazepam 5 mg VO **1 HORA ANTES**

2.1. Pacientes de ALTO RIESGO → CONSIDERAR SEDACIÓN

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV **25 HORAS, 19 HORAS, 13 HORAS, 7 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 6 horas)**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) **25 HORAS, 13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Metilprednisolona: 1.5 mg/kg IV **25 HORAS, 13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Diazepam: 5 mg VO **25 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 24 horas)**
- Montelukast: 10 mg VO **25 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 24 horas)**

NOTAS: Las dosis de los medicamentos corresponden a adultos. En niños, ajustar las dosis según peso.

En los casos de riesgo moderado y alto, solo es estrictamente necesaria la vía IV para las dosis de polaramine® y metilprednisolona indicadas a administrar 1 hora antes de la anestesia. Para dosis previas (ej. 25 horas antes, 19 horas antes, 13 horas antes ó 7 horas antes), se pueden administrar VO utilizando las siguientes dosis: polaramine® 6 mg y prednisona 1-1.5 (dependiendo del riesgo) mg/Kg.

3. Administración de anestésicos.

- Siempre que sea posible, se administrarán los fármacos que el paciente haya tolerado previamente.
- En caso de desconocer tolerancia previa, se recomienda el uso de derivados del grupo amida (mepivacaína, bupivacaína, lidocaína, articaína...) (Tabla 2).
- Informar al paciente de los posibles efectos secundarios que pueden producir los vasoconstrictores asociados a los anestésicos locales si se emplean (ej. palpitaciones, cefalea).

PROTOCOLO DE ANESTESIA EPIDURAL o RAQUÍDEA

(En caso de parto ver protocolo específico)

1. Evaluación individual del riesgo.

ALTO RIESGO**	MODERADO RIESGO	BAJO RIESGO
<p>Cualquier tipo de reacción tras anestesia epidural o raquídea CON premedicación*</p> <p>o</p> <p>Anafilaxia tras anestesia epidural o raquídea SIN premedicación*</p>	<p>Cualquier tipo de reacción (excepto anafilaxia) tras anestesia epidural o raquídea SIN premedicación*</p> <p>o</p> <p>Síntomas de liberación de mediadores en las 24 h previas</p>	<p>No historia de reacciones tras anestesia epidural o raquídea</p> <p>o</p> <p>Anestesia epidural o raquídea nunca administrada</p>

*Es imprescindible haber realizado previamente estudio alergológico del anestésico empleado en el procedimiento que desencadenó la reacción y/u otros del mismo grupo para seleccionar aquellos frente a los que no se demuestre sensibilización. En caso contrario, y siempre que sea posible, se retrasará el procedimiento hasta completar el estudio.

**Idealmente, contactar previamente con el CLMast.

2. Premedicación de la anestesia.

2.1. Pacientes de BAJO RIESGO

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV **1 HORA ANTES**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) **1 HORA ANTES**
- Diazepam: 5 mg VO en aquellos adultos en los que se prevea que la intervención pueda generar ansiedad **1 HORA ANTES**

2.2. Pacientes de MODERADO RIESGO

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV **13 HORAS, 7 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 6 horas)**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) **13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Metilprednisolona: 1 mg/kg IV **13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Diazepam 5 mg VO **1 HORA ANTES**

2.3. Pacientes de ALTO RIESGO → CONSIDERAR SEDACIÓN

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV **25 HORAS, 19 HORAS, 13 HORAS, 7 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 6 horas)**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) **25 HORAS, 13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Metilprednisolona: 1.5 mg/kg IV **25 HORAS, 13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Diazepam: 5 mg VO **25 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 24 horas)**
- Montelukast: 10 mg VO **25 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 24 horas)**

NOTAS: Las dosis de los medicamentos corresponden a adultos. En niños, ajustar las dosis según peso.

Solo es estrictamente necesaria la vía IV para las dosis de polaramine® y metilprednisolona indicadas a administrar 1 hora antes de la anestesia. Para dosis previas (ej. 25 horas antes, 19 horas antes, 13 horas antes ó 7 horas antes), se pueden administrar VO utilizando las siguientes dosis: polaramine® 6 mg y prednisona 1-1.5 (dependiendo del riesgo) mg/Kg.

3. Administración de anestésicos.

- Siempre que sea posible, se administrarán los fármacos que el paciente haya tolerado previamente.
- En caso de desconocer tolerancia previa, se recomienda el uso de derivados del grupo amida como mepivacaína, bupivacaína, lidocaína, articaína o ropivacaína; y si precisa opiáceos emplear los semisintéticos como fentanilo, remifentanilo, sulfentanilo, alfentanilo (Tabla 2).

PROTOCOLO DE SEDACIÓN

1. Evaluación individual del riesgo.

ALTO RIESGO**	MODERADO RIESGO	BAJO RIESGO
Cualquier tipo de reacción tras sedación CON premedicación* o Anafilaxia tras sedación SIN premedicación*	Cualquier tipo de reacción (excepto anafilaxia) tras sedación SIN premedicación* o Síntomas de liberación de mediadores en las 24 h previas	No historia de reacciones tras sedación o Sedación nunca administrada

*Es imprescindible haber realizado previamente estudio alergológico del anestésico empleado en el procedimiento que desencadenó la reacción y/u otros del mismo grupo para seleccionar aquellos frente a los que no se demuestre sensibilización. En caso contrario, y siempre que sea posible, se retrasará el procedimiento hasta completar el estudio.

**Idealmente, contactar previamente con el CLMast.

2. Premedicación.

2.1. Pacientes de BAJO RIESGO

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV **1 HORA ANTES**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) **1 HORA ANTES**

2.2. Pacientes de MODERADO RIESGO

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV **13 HORAS, 7 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 6 horas)**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) **13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Metilprednisolona: 1 mg/kg IV **13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Diazepam 5 mg VO **1 HORA ANTES**

2.3. Pacientes de ALTO RIESGO

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV **25 HORAS, 19 HORAS, 13 HORAS, 7 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 6 horas)**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) **25 HORAS, 13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Metilprednisolona: 1.5 mg/kg IV **25 HORAS, 13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Diazepam: 5 mg VO **25 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 24 horas)**
- Montelukast: 10 mg VO **25 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 24 horas)**

NOTAS: Las dosis de los medicamentos corresponden a adultos. En niños, ajustar las dosis según peso. Solo es estrictamente necesaria la vía IV para las dosis de polaramine® y metilprednisolona indicadas a administrar 1 hora antes de la anestesia. Para dosis previas (ej. 25 horas antes, 19 horas antes, 13 horas antes ó 7 horas antes), se pueden administrar VO utilizando las siguientes dosis: polaramine® 6 mg y prednisona 1-1.5 (dependiendo del riesgo) mg/Kg.

3. Administración de sedación.

- Siempre que sea posible, se administrarán los fármacos que el paciente haya tolerado previamente.
- En caso de desconocer tolerancia previa, se recomienda el uso de benzodiacepinas, etomidato, ketamina y/o propofol (Tabla 2).

PROTOCOLO DE ENDOSCOPIAS SIN SEDACIÓN

1. Evaluación individual del riesgo.

ALTO RIESGO**	MODERADO RIESGO	BAJO RIESGO
Cualquier tipo de reacción tras endoscopia sin sedación CON premedicación*	Cualquier tipo de reacción (excepto anafilaxia) tras endoscopia sin sedación SIN premedicación*	No historia de reacciones tras endoscopia sin sedación
o	o	o
Anafilaxia tras endoscopia sin sedación SIN premedicación*	Síntomas de liberación de mediadores en las 24 h previas	Endoscopia sin sedación nunca realizada

*Es recomendable haber realizado previamente estudio alérgico al menos frente a látex.

**Idealmente, contactar previamente con el CLMast.

2. Premedicación.

2.1. Pacientes de BAJO RIESGO

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 6 mg VO ó 5 mg IV **1 HORA ANTES**
- Famotidina: 40 mg VO ó 20 mg IV **1 HORA ANTES**
- Diazepam: 5 mg VO en aquellos adultos en los que se prevea que la intervención pueda desencadenar ansiedad **1 HORA ANTES**

2.2. Pacientes de MODERADO RIESGO → CONSIDERAR SEDACIÓN

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV **13 HORAS, 7 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 6 horas)**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) **13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Metilprednisolona: 1 mg/kg IV **13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Diazepam 5 mg VO **1 HORA ANTES** o considerar realizar el procedimiento bajo sedación.

2.3. Pacientes de ALTO RIESGO → CONSIDERAR SEDACIÓN

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV **25 HORAS, 19 HORAS, 13 HORAS, 7 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 6 horas)**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) **25 HORAS, 13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Metilprednisolona: 1.5 mg/kg IV **25 HORAS, 13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)**
- Diazepam: 5 mg VO **25 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 24 horas)**
- Montelukast: 10 mg VO **25 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 24 horas)**

NOTAS: Las dosis de los medicamentos corresponden a adultos. En niños, ajustar las dosis según peso.

Solo es estrictamente necesaria la vía IV para las dosis de polaramine® y metilprednisolona indicadas a administrar 1 hora antes de la anestesia. Para dosis previas (ej. 25 horas antes, 19 horas antes, 13 horas antes ó 7 horas antes), se pueden administrar VO utilizando las siguientes dosis: polaramine® 6 mg y prednisona 1-1.5 (dependiendo del riesgo).

PROTOCOLO DE PARTO

1. Evaluación individual del riesgo.

ALTO RIESGO**	MODERADO RIESGO	BAJO RIESGO
Cualquier tipo de reacción durante partos previos CON premedicación*	Cualquier tipo de reacción (excepto anafilaxia) durante partos previos SIN premedicación*	No historia de reacciones durante partos previos
o	o	o
Anafilaxia durante partos previos SIN premedicación*	Síntomas de liberación de mediadores en las 24 h previas	No partos previos

*Es recomendable haber realizado previamente estudio alergológico si se emplearon fármacos en el periodo periparto que desencadenó la reacción y/u otros del mismo grupo para seleccionar aquellos frente a los que no se encuentre sensibilizado.

**Idealmente, contactar previamente con el CLMast.

3. Premedicación.

3.1. Pacientes de BAJO RIESGO

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV* **AL INICIAR TRABAJO DE PARTO**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO)** **AL INICIAR TRABAJO DE PARTO**

*Repetir dosis cada 8 horas hasta el parto.

**Repetir dosis cada 24 horas hasta el parto.

3.2. Pacientes de MODERADO RIESGO

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV* **AL INICIAR TRABAJO DE PARTO**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO)** **AL INICIAR TRABAJO DE PARTO**
- Metilprednisolona: 1 mg/kg IV** **AL INICIAR TRABAJO DE PARTO**

*Repetir dosis cada 8 horas hasta el parto.

**Repetir dosis cada 24 horas hasta el parto.

3.3. Pacientes de ALTO RIESGO → PROGRAMAR PARTO.

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV **25 HORAS, 17 HORAS, 9 HORAS y 1 HORA ANTES DEL PARTO (cada 8 horas)**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) **25 HORAS, 1 HORA ANTES DEL PARTO (cada 24 horas)**
- Metilprednisolona: 1.5 mg/Kg IV **13 HORAS y 1 HORA ANTES DEL PARTO (cada 12 horas)**

4. Administración de anestesia epidural.

- Se recomienda el uso de derivados de amida (ver Tabla 2).

5. Administración de inductores del parto.

- Si es necesario inducir el parto, se recomienda el uso de oxitocina.

6. Cesárea.

- Si es necesario realizar cesárea, se seguirán las recomendaciones que corresponda a la técnica anestésica que se realice.

NOTA: En caso de **PARTO INMINENTE NO PROGRAMADO**, administrar la premedicación que corresponda de acuerdo al riesgo **EN BOLO IV DIRECTO** e iniciar anestesia epidural inmediatamente.

PROTOCOLO DE INMUNOTERAPIA FRENTE A HIMENÓPTEROS

1. Evaluación individual del riesgo.

ALTO RIESGO**	MODERADO RIESGO	BAJO RIESGO
Anafilaxia tras el mismo tipo de inmunoterapia CON/SIN premedicación*	Reacción local tras el mismo tipo de inmunoterapia CON premedicación de bajo riesgo	Reacción local tras el mismo tipo de inmunoterapia SIN premedicación o Inmunoterapia nunca administrada

*Evaluar riesgo/beneficio de inmunoterapia.

**Idealmente, contactar previamente con el CLMast.

2. Premedicación de inmunoterapia.

2.1. Pacientes de BAJO RIESGO

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg VO o antihistamínico tipo 1 no sedante VO ó 1 HORA ANTES

2.2. Pacientes de MODERADO RIESGO

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg VO o antihistamínico tipo 1 no sedante VO 1 HORA ANTES
- Famotidina 40 mg VO 1 HORA ANTES
- Prednisona 1 mg/Kg de peso VO 1 HORA ANTES

2.3. Pacientes de ALTO RIESGO → CONSIDERAR OMALIZUMAB (XOLAIR®)

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV 25 HORAS, 19 HORAS, 13 HORAS, 7 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 6 horas)
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) 25 HORAS, 13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)
- Metilprednisolona: 1.5 mg/kg IV 25 HORAS, 13 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 12 horas)
- Montelukast: 10 mg VO 25 HORAS y 1 HORA ANTES (cada 24 horas)
- Mantener al paciente monitorizado y con una vía periférica.

NOTAS: Las dosis de los medicamentos corresponden a adultos. En niños, ajustar las dosis según peso. En pacientes de alto riesgo, solo es estrictamente necesaria la vía IV para las dosis de polaramine® y metilprednisolona indicadas a administrar 1 hora antes de la inmunoterapia.

En caso situación de inestabilidad marcada de los síntomas de liberación en el momento del procedimiento lo razonable sería postponer la inmunoterapia. Si no es posible postponerla, considerar al paciente al menos como de riesgo moderado.

3. Administración de inmunoterapia.

- En caso de que el paciente precise diferentes tipos de inmunoterapia, no se deberán administrar el mismo día.
- En caso de presentar fiebre tras la administración de inmunoterapia, iniciar precozmente tratamiento antitérmico.
- En caso de presentar una reacción sistémica frente a la inmunoterapia se deberá reevaluar el extracto, la pauta y las dosis administradas.
- En caso de anafilaxia o síntomas severos de liberación de mediadores mastocitarios a pesar de tomar las precauciones indicadas valorar el riesgo/beneficio de continuar con la inmunoterapia y considerar su suspensión.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTOS CITORREDUCTORES PARA MASTOCITOSIS

1. Interferón $\alpha 2b$ (IntronA®)

1.1. TRATAMIENTO HOSPITALARIO

1.1.1. Medidas generales.

- Ingreso en Hospital para administración de las dos primeras dosis de IntronA®.
- Si no se conoce el valor de triptasa sérica basal (reciente), extraer una muestra para su determinación.
- Mantener al paciente monitorizado y con una vía periférica.

1.1.2. Premedicación.

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV **1 HORA ANTES DE CADA DOSIS DE IntronA®**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) **1 HORA ANTES DE CADA DOSIS DE IntronA®**
- Metilprednisolona: 1 mg/kg IV **1 HORA ANTES DE CADA DOSIS DE IntronA®**

1.1.3. Tratamiento con IntronA®.

- Primera dosis de IntronA®: 600.000 UI SC *
- Segunda dosis de IntronA® (24 horas después): 1.5 MUI SC **

**Administrar preferiblemente en UCI. Si no hay complicaciones, traslado a planta a las 2 horas de la administración de la primera dosis de IntronA®.*

***Administrar preferiblemente en UCI. Si no hay complicaciones, se puede proceder al alta domiciliaria a las 2 horas de su administración.*

1.2. TRATAMIENTO DOMICILIARIO

1.1.4. Premedicación.

- Paracetamol: 1 gr VO **1 HORA ANTES DE IntronA®**

1.1.5. Tratamiento con IntronA®.

- Administrar IntronA® 1.5 MUI SC 3 veces por semana (habitualmente lunes, miércoles y viernes), preferentemente por la noche.
- Las dosis de IntronA® podrán ser modificadas en función de la respuesta y la tolerancia.

2. Peginterferón $\alpha 2a$ (Pegasys®)

2.1. TRATAMIENTO HOSPITALARIO

2.1.1. Medidas generales.

- Ingreso en Hospital para administración de las dos primeras dosis de PegIntron®.
- Si no se conoce el valor de triptasa sérica basal (reciente), extraer una muestra para su determinación.
- Mantener al paciente monitorizado y con una vía periférica.

2.1.2. Premedicación.

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV **1 HORA ANTES DE Pegasys®**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) **1 HORA ANTES DE Pegasys®**
- Metilprednisolona: 1 mg/kg IV **1 HORA ANTES DE Pegasys®**

2.1.3. Tratamiento con PegIntron®

- Dosis de Pegintron®: 1 mg/Kg SC *

**Administrar preferiblemente en UCI. Si no hay complicaciones, se puede proceder al alta domiciliaria a las 2 horas de su administración.*

2.2. TRATAMIENTO DOMICILIARIO (a partir de la tercera dosis)

2.2.1. Premedicación.

- Paracetamol: 1 gr VO **1 HORA ANTES DE Pegasys®**

2.2.2. Tratamiento con PegIntron®

- Pegasys®: 1 mg/Kg SC semanal, preferiblemente por la noche.
- Las dosis de Pegasys® podrán ser modificadas en función de la respuesta y la tolerancia.

3. Cladribina IV (*Leustatin*®)

3.1. TRATAMIENTO HOSPITALARIO

3.1.1. Medidas generales.

- Ingreso en Hospital para administración del primer ciclo (5 días consecutivos) de *Leustatin*®.
- Mantener al paciente monitorizado y con una vía periférica.
- Administrar profilaxis con cotrimoxazol (o pentamidina inhalada en caso de alergia a cotrimoxazol) desde el inicio del tratamiento hasta al menos 2 meses después de la última dosis de *Leustatin*®.
- Si no se conoce el valor de triptasa sérica basal (reciente), extraer una muestra antes de comenzar el tratamiento para su determinación.

3.1.2. Premedicación.

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV **1 HORA ANTES DE CADA DOSIS DE *Leustatin*®**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) **1 HORA ANTES DE CADA DOSIS DE *Leustatin*®**
- Metilprednisolona:
 - 1 mg/kg IV **1 HORA ANTES DE LAS TRES PRIMERAS DOSIS DE *Leustatin*®**
 - 0.6 mg/Kg IV **1 HORA ANTES DE LA CUARTA DOSIS DE *Leustatin*®**
 - 0.3 mg/kg IV **1 HORA ANTES DE LA QUINTA DOSIS DE *Leustatin*®**

3.1.3. Tratamiento con *Leustatin*®

- Dosis de *Leustatin*®: 0.14 mg/Kg IV en infusión de 2 horas, cada 24 horas durante 5 días consecutivos *
- Extraer una muestra de sangre para la determinación de triptasa sérica siempre que aparezcan síntomas sugestivos de liberación de mediadores mastocitarios.

**Administrar las dos primeras dosis preferiblemente en UCI. Si no hay complicaciones, traslado a planta a las 2 horas de la administración de cada una de estas dosis.*

Las tres últimas dosis se pueden administrar en planta y, si no hay complicaciones, se puede proceder al alta domiciliaria a las 2 horas de la administración de la quinta dosis.

3.2. TRATAMIENTO AMBULATORIO (HOSPITAL DE DÍA)

3.2.1. Tratamiento con *Leustatin*®

- *Leustatin*®: 0.14 mg/Kg IV SIN PREMEDICAR en infusión de 2 horas cada 24 horas durante 5 días consecutivos, cada 28 días, hasta completar un total de 6 ciclos.
- Extraer una muestra de sangre para la determinación de triptasa sérica siempre que aparezcan síntomas sugestivos de liberación de mediadores mastocitarios.
- Alta domiciliaria si no hay complicaciones a los 30 minutos de cada dosis de *Leustatin*®.
- Las dosis de *Leustatin*® y los intervalos entre cada ciclo podrán ser modificados en función de la respuesta y la tolerancia.

4. Cladribina SC (*Litak*®)

4.1. TRATAMIENTO HOSPITALARIO

4.1.1. Medidas generales.

- Ingreso en Hospital para administración del primer ciclo de *Litak*®.
- Mantener al paciente monitorizado y con una vía periférica.
- Administrar profilaxis con cotrimoxazol (o pentamidina inhalada en caso de alergia a cotrimoxazol) desde el inicio del tratamiento hasta al menos 2 meses después de la última dosis de *Litak*®.
- Si no se conoce el valor de triptasa sérica basal (reciente), extraer una muestra antes de comenzar el tratamiento para su determinación.

4.1.2. Premedicación.

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV **1 HORA ANTES DE *Litak*®**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) **1 HORA ANTES DE *Litak*®**
- Metilprednisolona:
 - 1 mg/kg IV **1 HORA ANTES DE LAS TRES PRIMERAS DOSIS DE *Litak*®**
 - 0.6 mg/Kg IV **1 HORA ANTES DE LA CUARTA DOSIS DE *Litak*®**
 - 0.3 mg/kg IV **1 HORA ANTES DE LA QUINTA DOSIS DE *Litak*®**

4.1.3. Tratamiento con *Litak*®

- *Litak*®: 0.14 mg/Kg SC, cada 24 horas durante 5 días consecutivos *
- Extraer una muestra de sangre para la determinación de triptasa sérica siempre que aparezcan síntomas sugestivos de liberación de mediadores mastocitarios.

**Administrar las dos primeras dosis preferiblemente en UCI. Si no hay complicaciones, traslado a planta a las 2 horas de la administración de cada dosis. Las tres últimas dosis se pueden administrar en planta y, si no hay complicaciones, se puede proceder al alta domiciliaria a las 2 horas de la administración de la quinta dosis.*

4.2. TRATAMIENTO AMBULATORIO (HOSPITAL DE DÍA)

4.2.1. Tratamiento con *Litak*®

- *Litak*®: 0.14 mg/Kg SC SIN PREMEDICAR cada 24 horas durante 5 días consecutivos. Repetir el tratamiento cada 28 días hasta completar un total de 6 ciclos.
- Extraer una muestra de sangre para la determinación de triptasa sérica antes del inicio de cada ciclo de *Litak*®, y siempre que aparezcan síntomas sugestivos de liberación de mediadores mastocitarios.
- Alta domiciliaria si no hay complicaciones a los 15-30 minutos de cada dosis de *Litak*®.
- Las dosis de *Litak*® y los intervalos entre cada ciclo podrán ser modificados en función de la respuesta y la tolerancia.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTOS QUIMIOTERÁPICOS Y TERAPIAS BIOLÓGICAS PARA ENFERMEDADES ASOCIADAS

1. Medidas generales.

- Es recomendable administrar la primera dosis de todos los tratamientos quimioterápicos con el paciente hospitalizado y con premedicación de la primera dosis. Si el tratamiento consta de dosis sucesivas del mismo fármaco, se administrará la misma premedicación antes de la segunda dosis y, si no hay complicaciones, no será necesario premedicar las siguientes dosis, a no ser que venga reflejado expresamente en la ficha técnica del producto (Ej. Taxanos).
- Respecto a las terapias biológicas, sólo se deberá administrar premedicación en las que así venga reflejado en su ficha técnica (Ej. Rituximab), en cuyo caso se administrará la premedicación antes de cada dosis.
- Mantener al paciente monitorizado y con una vía periférica siempre que sea preciso administrar premedicación.
- Si no se conoce el valor de triptasa sérica basal (reciente), extraer una muestra antes de comenzar el tratamiento para su determinación.
- Si el tratamiento consta de ciclos sucesivos (al menos mensuales), extraer una muestra para determinación de triptasa sérica antes de cada ciclo.

2. Premedicación.

- Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine®): 5 mg IV **1 HORA ANTES DE LAS DOS PRIMERAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA**
- Famotidina: 20 mg IV (ó 40 mg VO) **1 HORA ANTES DE LAS DOS PRIMERAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA**
- Metilprednisolona: 1 mg/kg IV **1 HORA ANTES DE LAS DOS PRIMERAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA**
- Otros fármacos, según recomendaciones de cada terapia (Ej. Ondansetron).

3. Administración de quimioterapia y terapias biológicas.

- Seguir las recomendaciones de cada terapia para su administración *. Siempre que sea posible, las terapias IV se administrarán de forma lenta.
- Extraer una muestra de sangre para la determinación de triptasa sérica siempre que aparezcan síntomas sugestivos de liberación de mediadores mastocitarios.

**Administrar la primera dosis preferiblemente en UCI, donde el paciente se mantendrá en observación durante las 2 horas siguientes a su administración.*

MANEJO DE LOS EPISODIOS DE LIBERACIÓN AGUDA DE MEDIADORES MASTOCITARIOS

1. MEDIDAS GENERALES.

- Es recomendable que todos los pacientes con mastocitosis y síndromes de activación mastocitaria LLEVEN SIEMPRE CONSIGO MEDICACIÓN DE EMERGENCIA para su eventual toma en caso necesario. El tipo de medicación que deben llevar depende del perfil clínico de cada paciente:
 - *Si nunca han sufrido síntomas*
-**Polaramine® u otro antihistamínico tipo 1**(niños y adultos)
 - *Si han sufrido síntomas alguna vez (sin síntomas digestivos ni anafilaxia)*
-**Polaramine®**
-**Prednisona** (adultos)/**Estilsona®** (niños)
 - *Si han sufrido síntomas alguna vez (con síntomas digestivos, pero no anafilaxia)*
-**Polaramine®** (niños y adultos)
-**Prednisona** (adultos)/**Estilsona®** (niños)
-**Budesonida oral** (adultos)
 - *Si han sufrido anafilaxia alguna vez:*
-**Polaramine®** (niños y adultos)
-**Prednisona** (adultos)/**Estilsona®** (niños)
-**Autoinyector de adrenalina: Altellus®, Anapen®, Emerade®, EpiPen®, Jext®** (niños y adultos)*

**Los pacientes (y sus familiares y/o personas de su entorno cercano) que porten un autoinyector de adrenalina deben recibir un entrenamiento adecuado sobre su uso*

- En caso de presentar síntomas de liberación de mediadores mastocitarios, el tratamiento debe iniciarse de la manera MÁS PRECOZ POSIBLE.
- Es recomendable que los pacientes que porten medicamentos en comprimidos o en cápsulas tengan siempre PREPARADAS LAS DOSIS CORRESPONDIENTES de cada medicamento para tratar una eventual emergencia.
- Los pacientes deben ser responsables de RENOVAR los medicamentos antes de su fecha de caducidad.
- Es conveniente que los pacientes lleven algún tipo de medalla o brazalete en el que conste específicamente la enfermedad que padecen y el teléfono de asistencia urgente del CLMast (+34638226196)
- Es recomendable llevar siempre consigo el informe médico más reciente sobre la enfermedad junto al presente documento. Si va a viajar al extranjero, puede consultar en el CLMast o en la página web de la AEDM (www.mastocitosis.com) la disponibilidad de versiones de este documento en otros idiomas.

2. TRATAMIENTO A REALIZAR POR LOS PACIENTES EN CASO DE SÍNTOMAS DE LIBERACIÓN DE MEDIADORES MASTOCITARIOS.

		ADULTOS	NIÑOS
SÍNTOMAS LEVES/MODERADOS	URTICARIA y/o PICOR y/o FLUSHING* (sin clínica cardiovascular: palpitaciones, mareo,...)	Medidas físicas Aplicar frío Aire acondicionado Polaramine® 6 mg VO Si no mejora, Prednisona 0.5-1 mg/Kg VO	Medidas físicas Aplicar frío Aire acondicionado Polaramine® 0.1-0.3 mg/Kg VO Si no mejora, Estilsona® 0.5-1 mg/Kg VO
	ANGIOEDEMA (sin dificultad respiratoria) y/o FLUSHING* (con clínica cardiovascular: palpitaciones, mareo,...)	Medidas físicas Aplicar frío Aire acondicionado Polaramine® 6 mg VO + Prednisona 1 mg/Kg VO	Medidas físicas Aplicar frío Aire acondicionado Polaramine® 0.3 mg/Kg VO + Estilsona® 1 mg/Kg VO
	DOLOR ABDOMINAL y/o DIARREA	Budesonida oral 9 mg VO Si no mejora, Polaramine® 6 mg VO +/- Prednisona 0.5-1 mg/Kg VO	Polaramine® 0.3 mg/Kg VO +/- Estilsona® 0.5-1 mg/Kg VO
SÍNTOMAS GRAVES	HIPOTENSIÓN y/o MAREO (con sensación de desvanecimiento inminente) y/o DIFICULTAD RESPIRATORIA	Medidas físicas Tumbarse con piernas en alto Autoinyector de adrenalina 300 mcg IM + Prednisona 1-2 mg/Kg VO + Polaramine® 6 mg VO SOLICITAR AYUDA	Medidas físicas Tumbarse con piernas en alto Autoinyector de adrenalina 150 mcg IM (de 10 a 30 Kg) + Estilsona® 1-2 mg/Kg VO + Polaramine® 0.3 mg/Kg VO (máximo 6 mg) SOLICITAR AYUDA

*Enrojecimiento brusco de la cara (y en ocasiones de la región superior del tórax)

Adaptado de^{4,5,23}

3. TRATAMIENTO A REALIZAR POR PERSONAL SANITARIO EN CASO DE ANAFILAXIA.

	ADULTOS	NIÑOS
Medidas generales	<p>Garantizar acceso venoso de grueso calibre</p> <p>Monitorización continua Tensión arterial Frecuencia cardiaca Saturación de O₂</p> <p>Retirada del desencadenante implicado si es posible</p> <p>Determinación de triptasa sérica</p>	
Tratamiento vasopresor	<p>Adrenalina IM (sol. 1/1.000) 0.01 mg/Kg (máx. 0.5 mg) Puede repetirse a los 5-15 min</p> <p>Si no mejora o anafilaxia grave, Adrenalina IV (sol. 1/100.000) 0.5-1 ml/Kg/h (máx. 6 ml/Kg/h) Suspender progresivamente Vigilar recurrencia</p> <p>Si hipotension refractaria, Dopamina (200 mg/100 ml) <3 ml/h: efecto δ 3-5 ml/h: efecto β >5 ml/h: efecto α_1 Noradrenalina (10 mg/100 ml) Inicial: 5 ml/h Subir de 5 en 5 según respuesta</p>	<p>Adrenalina IM (sol. 1/1.000) 0.01 mg/Kg (máx. 0.3 mg) Puede repetirse a los 5-15 min</p> <p>Si no mejora o anafilaxia grave, Adrenalina IV (sol. 1/100.000) 0.1-1 mcg/Kg/min Suspender progresivamente Vigilar recurrencia</p> <p>Si hipotension refractaria, Dopamina (0.3 mg/Kg/50 ml) 5-20 mcgr/Kg/min Noradrenalina (1 mg/100 ml) 0.05-1 mcg/Kg/min</p>
Tratamiento coadyuvante	<p>Polaramine® 5-10 mg IV</p> <p>Metilprednisolona 1-2 mg/Kg IV ó Hidrocortisona 200 mg IV</p> <p>Si broncoespasmo, Salbutamol (5 mg/ml) 0.5-1 ml nebulizado Se puede repetir en 30-60 min</p>	<p>Polaramine® 0.15-0.3 mg/Kg IV</p> <p>Metilprednisolona 1-2 mg/Kg IV ó Hidrocortisona 10-15 mg/Kg IV</p> <p>Si broncoespasmo, Salbutamol (5 mg/ml) 0.5 ml nebulizado Se puede repetir en 30-60 min</p>
Si tratamiento con β-bloqueantes	Glucagón 1-2 mg IV/IM	Glucagón 20-30 mcg/Kg IV/IM (máx. 1 mg)
Si bradicardia prolongada	Atropina 0.5-1 mg en bolo IV (hasta 3 mg)	Atropina 0.02 mg/Kg IV

Adaptado de "Galaxia: Guía de Actuación en Anafilaxia", Cardona et al, Octubre 2009.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carter, M. C., Uzzaman, A., Scott, L. M., Metcalfe, D. D. & Quezado, Z. Pediatric mastocytosis: routine anesthetic management for a complex disease. *Anesth. Analg.* 107, 422–427 (2008).
2. Ahmad, N., Evans, P. & Lloyd-Thomas, A. R. Anesthesia in children with mastocytosis--a case based review. *Paediatr. Anaesth.* 19, 97–107 (2009).
3. Matito, A. *et al.* Clinical impact of pregnancy in mastocytosis: a study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in 45 cases. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 156, 104–111 (2011).
4. Alvarez-Twose, I., Matito, A., Sánchez-Muñoz, L., Morgado, J. M. & Escribano, L. Management of adult mastocytosis. *Expert Opin. Orphan Drugs* 2, 321–336 (2014).
5. Matito, A. *et al.* Anaphylaxis as a clinical manifestation of clonal mast cell disorders. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 14, 450 (2014).
6. Matito, A. *et al.* Management of Anesthesia in Adult and Pediatric Mastocytosis: A Study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) Based on 726 Anesthetic Procedures. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 167, 47–56 (2015).
7. Weingarten, T. N., Volcheck, G. W. & Sprung, J. Anaphylactoid reaction to intravenous contrast in patient with systemic mastocytosis. *Anaesth. Intensive Care* 37, 646–649 (2009).
8. Rama, T. A. *et al.* Mastocytosis presenting with mast cell-mediator release-associated symptoms elicited by cyclo oxygenase inhibitors: prevalence, clinical, and laboratory features. *Clin. Transl. Allergy* 12, e12132 (2022).
9. Lyons, J. J. Hereditary Alpha Trypsinemia: Genotyping and Associated Clinical Features. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 38, 483–495 (2018).
10. Lyons, J. J. *et al.* Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *J. Allergy Clin. Immunol.* 147, 622–632 (2021).

11. Greiner, G. *et al.* Hereditary α tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood* 137, 238–247 (2021).
12. Sánchez-Matas, I. *et al.* Prevalence of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in 212 patients with mastocytosis in Spain. *Allergy* 64, 574–575 (2009).
13. Escribano, L., González-Olano, D., de la Hoz, B., Esteban, I. & Sánchez-Fernández, C. Mastocytosis. in *Tratado de Alergología* (eds. Peláez, A. & Dávila, I.) 1241–1259 (Ergon, 2007).
14. Dewachter, P., Castells, M. C., Hepner, D. L. & Mouton-Faivre, C. Perioperative management of patients with mastocytosis. *Anesthesiology* 120, 753–759 (2014).
15. Castells, M., Metcalfe, D. D. & Escribano, L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am. J. Clin. Dermatol.* 12, 259–270 (2011).
16. de la Hoz, B. *et al.* Guías clínicas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las mastocitosis. *An. Sist. Sanit. Navar.* 31, 11–32 (2008).
17. Alvarez-Twose, I. *et al.* Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy* 67, 813–821 (2012).
18. Brockow, K., Jofer, C., Behrendt, H. & Ring, J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 63, 226–232 (2008).
19. Alvarez-Twose, I. *et al.* Nonaggressive systemic mastocytosis (SM) without skin lesions associated with insect-induced anaphylaxis shows unique features versus other indolent SM. *J. Allergy Clin. Immunol.* 133, 520–528 (2014).
20. Bussmann, C. *et al.* Flushing and increase of serum tryptase after mechanical irritation of a solitary mastocytoma. *Eur. J. Dermatol. EJD* 17, 332–334 (2007).

21. Alvarez-Twose, I. *et al.* Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 125, 1269-1278.e2 (2010).
22. Schwab, D., Raithel, M., Ell, C. & Hahn, E. G. Severe shock during upper GI endoscopy in a patient with systemic mastocytosis. *Gastrointest. Endosc.* 50, 264–267 (1999).
23. Escribano, L., Akin, C., Castells, M., Orfao, A. & Metcalfe, D. D. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann. Hematol.* 81, 677–690 (2002).
24. Bonadonna, P. *et al.* Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy* 70, 755–763 (2015).
25. Leblanc, L. *et al.* [Bullous cutaneous mastocytosis revealed by acute disease secondary to morphine administration]. *Arch. Pédiatrie Organe Off. Société Fr. Pédiatrie* 8, 512–515 (2001).
26. Maleville, J. *et al.* [Benign cutaneous mastocytosis (urticaria pigmentosa) in a child. Profuse bullosis after ingestion of a codeine syrup]. *Ann. Dermatol. Vénérologie* 105, 335–336 (1978).
27. Blunk, J. A. *et al.* Opioid-induced mast cell activation and vascular responses is not mediated by mu-opioid receptors: an in vivo microdialysis study in human skin. *Anesth. Analg.* 98, 364–370 (2004).
28. Renauld, V., Goudet, V., Mouton-Faivre, C., Debaene, B. & Dewachter, P. Case Report: perioperative immediate hypersensitivity involves not only allergy but also mastocytosis. *Can. J. Anaesth. J. Can. Anesth.* 58, 456–459 (2011).
29. Castells Guitart, M. C. Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies in the 21st century. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 24, 72–79 (2014).
30. Peachell, P. T. & Morcos, S. K. Effect of radiographic contrast media on histamine release from human mast cells and basophils. *Br. J. Radiol.* 71, 24–30 (1998).

31. González de Olano, D. *et al.* Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin. Exp. Allergy.* 37, 1547–1555 (2007).
32. Jurakić Tončić, R., Marinović, B. & Lipozencić, J. Nonallergic hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs, angiotensin-converting enzyme inhibitors, radiocontrast media, local anesthetics, volume substitutes and medications used in general anesthesia. *Acta Dermatovenerol.* 17, 54–69 (2009).
33. Alvarez-Twose, I. *et al.* Systemic mastocytosis as a risk factor for severe Hymenoptera sting-induced anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 131, 614–615 (2013).
34. Bonadonna, P., Bonifacio, M., Lombardo, C. & Zanotti, R. Hymenoptera Allergy and Mast Cell Activation Syndromes. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 16, 5 (2016).
35. Bonadonna, P. *et al.* How much specific is the association between hymenoptera venom allergy and mastocytosis? *Allergy* 64, 1379–1382 (2009).
36. Zanotti, R. *et al.* Clonal mast cell disorders in patients with severe Hymenoptera venom allergy and normal serum tryptase levels. *J. Allergy Clin. Immunol.* 136, 135–139 (2015).
37. Alvarez-Twose, I. *et al.* Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 157, 275–280 (2012).
38. Prieto-García, A. *et al.* Systemic mastocytosis presenting as IgE-mediated food-induced anaphylaxis: A report of two cases. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 3, 456–458 (2015).
39. Górska, A. *et al.* Risk factors for anaphylaxis in patients with mastocytosis. *Pol. Arch. Med. Wewnętrznej* 125, 46–53 (2015).
40. Dewachter, P. *et al.* [Mastocytosis and anaesthesia]. *Ann. Fr. Anesthésie Réanimation* 28, 61–73 (2009).

41. Serrano Villar, S. *et al.* A 38 year old woman with hypotensive shock at the onset of menstruation: case outcome. *BMJ* 338, b247 (2009).
42. Kontou-Fili, K. & Filis, C. I. Prolonged high-dose omalizumab is required to control reactions to venom immunotherapy in mastocytosis. *Allergy* 64, 1384–1385 (2009).
43. Bonadonna, P. *et al.* Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: efficacy, safety, and practical considerations. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 1, 474–478 (2013).
44. González-de-Olano, D., Alvarez-Twose, I., Vega, A., Orfao, A. & Escribano, L. Venom immunotherapy in patients with mastocytosis and hymenoptera venom anaphylaxis. *Immunotherapy* 3, 637–651 (2011).
45. Clark, A., Metcalfe, D. D., Cantave, D., Scott, L. M. & Carter, M. Adverse Vaccine Reactions in Children with Pediatric Mastocytosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 135, AB266 (2015).
46. Bankova, L. G. *et al.* Generalized bullous eruption after routine vaccination in a child with diffuse cutaneous mastocytosis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 1, 94–96 (2013).
47. Watson, K. D., Arendt, K. W., Watson, W. J. & Volcheck, G. W. Systemic mastocytosis complicating pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 119, 486–489 (2012).
48. Ishii, K. *et al.* Anesthetic management of patients with systemic mastocytosis. *J. Clin. Anesth.* 50, 61 (2018).
49. Scherf, K. A., Brockow, K., Biedermann, T., Koehler, P. & Wieser, H. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin. Exp. Allergy.* 46, 10–20 (2016).
50. Wong, G. K. & Krishna, M. T. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: is wheat unique? *Curr. Allergy Asthma Rep.* 13, 639–644 (2013).
51. Wright, R. J., Cohen, R. T. & Cohen, S. The impact of stress on the development and expression of atopy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 5, 23–29 (2005).

52. Chida, Y., Hamer, M. & Steptoe, A. A bidirectional relationship between psychosocial factors and atopic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom. Med.* 70, 102–116 (2008).
53. Theoharides, T. C. *et al.* Contribution of stress to asthma worsening through mast cell activation. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 109, 14–19 (2012).
54. Pehlivanidis, C. *et al.* Acute stress-induced seizures and loss of consciousness in a ten-year-old boy with cutaneous mastocytosis. *J. Clin. Psychopharmacol.* 22, 221–224 (2002).
55. Theoharides, T. C. *et al.* Urticaria pigmentosa associated with acute stress and lesional skin mast-cell expression of CRF-R1. *Clin. Exp. Dermatol.* 34, e163-166 (2009).
56. Carter, M. C. *et al.* Adverse reactions to drugs and biologics in patients with clonal mast cell disorders: A Work Group Report of the Mast Cells Disorder Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 143, 880–893 (2019).
57. Baldo, B. A. & Pham, N. H. Histamine-releasing and allergenic properties of opioid analgesic drugs: resolving the two. *Anaesth. Intensive Care.* 40, 216–235 (2012).
58. Lepelley, M. *et al.* Which opioids in case of mast cell activation disorders? *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 7, 1317–1318 (2019).
59. Auvray, L., Letourneau, B. & Freysz, M. [Mastocytosis: general anesthesia with remifentanil and sevoflurane]. *Ann. Fr. Anesthésie Rèanimation.* 20, 635–638 (2001).
60. Dewachter, P. *et al.* Anaesthetic management of patients with pre-existing allergic conditions: a narrative review. *Br. J. Anaesth.* 123, e65–e81 (2019).
61. Coleman, M. A., Liberthson, R. R., Crone, R. K. & Levine, F. H. General anesthesia in a child with urticaria pigmentosa. *Anesth. Analg.* 59, 704–706 (1980).

62. Scott, H. W., Parris, W. C., Sandidge, P. C., Oates, J. A. & Roberts, L. J. Hazards in operative management of patients with systemic mastocytosis. *Ann. Surg.* 197, 507–514 (1983).
63. Hosking, M. P. & Warner, M. A. Sudden intraoperative hypotension in a patient with asymptomatic urticaria pigmentosa. *Anesth. Analg.* 66, 344–346 (1987).
64. Smith, G. B., Gusberg, R. J., Jordan, R. H. & Kim, B. Histamine levels and cardiovascular responses during splenectomy and splenorenal shunt formation in a patient with systemic mastocytosis. *Anaesthesia.* 42, 861–867 (1987).
65. Desborough, J. P. *et al.* Massive histamine release in a patient with systemic mastocytosis. *Br. J. Anaesth.* 65, 833–836 (1990).
66. Greenblatt, E. P. & Chen, L. Urticaria pigmentosa: an anesthetic challenge. *J. Clin. Anesth.* 2, 108–115 (1990).
67. Ojeda, A. *et al.* Telangiectasia maculosa eruptiva persistente con afectación sistémica y evolución postoperatoria fatal. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 87, 539–542 (1996).
68. Vaughan, S. T. & Jones, G. N. Systemic mastocytosis presenting as profound cardiovascular collapse during anaesthesia. *Anaesthesia.* 53, 804–807 (1998).
69. Tirel, O., Chaumont, A. & Ecoffey, C. [Circulatory arrest in the course of anesthesia for a child with mastocytosis]. *Ann. Fr. Anesthésie Réanimation.* 20, 874–875 (2001).
70. Brodier, C., Guyot, E., Palot, M., David, P. & Rendoing, J. [Anesthesia of a child with a cutaneous mastocytosis]. *Cah. Anesth.* 41, 77–79 (1993).
71. Bridgman, D. E., Clarke, R., Sadleir, P. H. M., Stedmon, J. J. & Platt, P. Systemic mastocytosis presenting as intraoperative anaphylaxis with atypical features: a report of two cases. *Anaesth. Intensive Care* 41, 116–121 (2013).

72. Pardini, S., Bosincu, L., Bonfigli, S., Dore, F. & Longinotti, M. Anaphylactic-like syndrome in systemic mastocytosis treated with alpha-2-interferon. *Acta Haematol.* 85, 220 (1991).
73. Stellato, C. *et al.* Human basophil/mast cell releasability. XI. Heterogeneity of the effects of contrast media on mediator release. *J. Allergy Clin. Immunol.* 97, 838–850 (1996).
74. Gülen, T., Hägglund, H., Sander, B., Dahlén, B. & Nilsson, G. The presence of mast cell clonality in patients with unexplained anaphylaxis. *Clin. Exp. Allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* 44, 1179–1187 (2014).
75. Ring, J. & Messmer, K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet.* 1, 466–469 (1977).
76. Asawa, A., Simpson, K. H. & Bonds, R. S. Ketotifen use in a patient with fire ant hypersensitivity and mast cell activation syndrome. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 114, 443–446 (2015).
77. Matito, A. & Carter, M. Cutaneous and systemic mastocytosis in children: a risk factor for anaphylaxis? *Curr. Allergy Asthma Rep.* 15, 22 (2015).
78. Urra, J. M., Pérez-Lucendo, I., Extremera, A., Feo-Brito, F. & Alfaya, T. The Method for Selecting Basophils Might Be Determinant in the Basophil Activation Test in Patients With Mastocytosis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 30, 65–67 (2020).
79. Bonadonna, P. *et al.* Anaphylactic Reactions After Discontinuation of Hymenoptera Venom Immunotherapy: A Clonal Mast Cell Disorder Should Be Suspected. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 6, 1368–1372 (2018).
80. Oude Elberink, J. N., de Monchy, J. G., Kors, J. W., van Doormaal, J. J. & Dubois, A. E. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 99, 153–154 (1997).

81. Matito, A., Bartolomé-Zavala, B., Alvarez-Twose, I., Sánchez-Matas, I. & Escribano, L. IgE-mediated anaphylaxis to *Hippobosca equina* in a patient with systemic mastocytosis. *Allergy* 65, 1058–1059 (2010).
82. Morales-Cabeza, C. *et al.* Systemic mastocytosis presenting as occupational IgE-mediated anaphylaxis to pine processionary caterpillar. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 117, 333-334.e1 (2016).
83. Escande, H. *et al.* [IgE mediated anaphylaxis in a patient with systemic mastocytosis]. *Ann. Dermatol. Vénérologie.* 140, 641–644 (2013).
84. Cifuentes, L., Ring, J. & Brockow, K. Clonal mast cell activation syndrome with anaphylaxis to sulfites. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 162, 94–96 (2013).
85. Vlieg-Boerstra, B. J., van der Heide, S., Oude Elberink, J. N. G., Kluin-Nelemans, J. C. & Dubois, A. E. J. Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence? *Neth. J. Med.* 63, 244–249 (2005).
86. Brockow, K. & Metcalfe, D. D. Mastocytosis. *Chem. Immunol. Allergy.* 95, 110–124 (2010).
87. Moreno Ancillo, A., Sanchez Morillas L, L. & Gutiérrez Fernández, D. Alergia y parásitos. Alergia y Anisakis simplex. in *Tratado de Alergología* (eds. Dávila, I., Jáuregui, I., Olaguibel, J. M. & Zubeldia, J. M.) vol. Tomo IV (Ergon, 2016).
88. Cho, S. *et al.* The influence of pregnancy and menstruation on the deterioration of atopic dermatitis symptoms. *Ann. Dermatol.* 22, 180–185 (2010).
89. van den Berge, M., Heijink, H. I., van Oosterhout, A. J. M. & Postma, D. S. The role of female sex hormones in the development and severity of allergic and non-allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 39, 1477–1481 (2009).
90. Ruëff, F. *et al.* Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 124, 1047–1054 (2009).

91. Azenha Rama, T. & Álvarez-Twose, I. Delving Into COVID-19 Vaccination-Induced Anaphylaxis: Are mRNA Vaccines Safe in Mast Cell Disorders? *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 31, 193–195 (2021).
92. Bonadonna, P. *et al.* COVID-19 Vaccination in Mastocytosis: Recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) and American Initiative in Mast Cell Diseases (AIM). *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 9, 2139–2144 (2021).