

Al·lèrgia i anestèsia.

Dr. Fernando Escolano Villén

Jefe de Sección de Anestesiología , Reanimación y Terapéutica del Dolor.

Hospital Universitario Mar-Esperança (IMAS). Barcelona.

INTRODUCCIÓN.

Todas las sustancias utilizadas en el período perioperatorio tienen un riesgo potencial histaminoliberador y alergizante. En la mayoría de los pacientes no tiene un efecto clínicamente significativo, pero en ciertos casos puede provocar complicaciones cardiovasculares y respiratorias graves e incluso mortales ^(1,2). La frecuencia de presentación de anafilaxia grave en anestesia es variable y oscila de 1/7.000 a 1/13.000 anestésias, con una mortalidad del 3-6% ⁽²⁻⁶⁾.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS REACCIONES ANAFILÁCTICAS/ ANAFILACTOIDES.

La anafilaxia es una forma sistémica grave de hipersensibilidad inmediata producida por la liberación al sistema circulatorio de gran cantidad de mediadores biológicos activos que actúan sobre los distintos órganos diana (sistema cardiovascular, respiratorio, cutáneo mucoso y digestivo) dando lugar a las múltiples manifestaciones clínicas ^(7,8).

Muchos casos de hipersensibilidad inmediata (52-60%) son mediados inmunológicamente por la interacción de anticuerpos IgE específicos con el agente responsable, provocando la activación de los mastocitos y basófilos (**reacciones anafilácticas**). Sin embargo, existen mecanismos no inmunológicos que también pueden activar los mastocitos (**reacciones anafilactoides**), dando como resultado un síndrome clínico similar e indistinguible por la clínica ⁽²⁻⁶⁾.

Existen 3 mecanismos responsables de las reacciones alérgicas provocadas por fármacos:

1. Anafilaxia mediada por anticuerpos IgE (hipersensibilidad inmediata tipo I) ⁽⁷⁻⁹⁾.

Se produce en personas previamente sensibilizadas por exposición al fármaco u otras sustancias con estructura química similar. La reacción se desencadena por la interacción entre el antígeno y 2 moléculas de anticuerpos IgE específicos de la superficie de los mastocitos y basófilos (células efectoras primarias), activando dichas células y provocando mediante procesos bioquímicos complejos la liberación de mediadores químicos almacenados en ellas, o bien de nueva síntesis (histamina, factor quimiotáctico para eosinófilos (ECF-A), factor quimiotáctico para neutrófilos (NCF-A), heparina y enzimas proteolíticas, prostaglandinas, plasmina, fosfolipasas, leucotrienos, enzimas lisosómicas, etc).

2. Activación del sistema del complemento ⁽⁷⁻⁹⁾.

La activación de la vía clásica o de la alternativa del complemento inicia una cascada secuencial activando las proteínas circulantes del complemento C3a y C5a, llamadas anafilatoxinas que inducen la degranulación y la lisis de los mastocitos y basófilos provocando la liberación de mediadores químicos. Este tipo de reacción no precisa sensibilización previa y puede ocurrir en la primera exposición.

3. Liberación farmacológica de mediadores ⁽⁷⁻⁹⁾.

Algunos fármacos por acción directa pueden dar lugar a liberación de histamina de los mastocitos y basófilos. La reacción puede aparecer en la primera exposición al fármaco.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

En el 92-97% de las reacciones alérgicas imputables a fármacos anestésicos u otros productos implicados en el acto anestésico quirúrgico (antibióticos, AINE, coloides, contrastes, etc), las manifestaciones clínicas son inmediatas y aparecen en los primeros minutos tras la administración parenteral de la sustancia ^(1,2,7,8). Se han descrito reacciones semirretardadas (algunas horas) o retardadas (algunos días), aunque son poco frecuentes y clínicamente no suelen presentar la gravedad de las reacciones agudas ⁽⁷⁾.

Las primeras manifestaciones de la anafilaxia se producen en las zonas con concentraciones de mastocitos más elevadas, como es el caso de la piel y mucosas, los pulmones, corazón y el tracto gastrointestinal ^(7,8) (tabla I) . En las **formas menos graves** predomina la taquicardia con hipotensión más o menos intensa, y los signos cutáneos de predominio en tórax que pueden generalizarse rápidamente ⁽⁵⁻⁷⁾. En las **formas más graves** la reacción conduce al shock anafiláctico y paro cardíaco ⁽⁵⁻⁷⁾. La reacción puede ocurrir en cualquier fase del período perioperatorio, siendo más frecuente durante la inducción ^(2,4) (50-80 %), y la estancia en reanimación ⁽⁴⁾ (28 %). Cuando se produce una reacción multisistémica con afectación cardiovascular, respiratoria y cutáneo mucosa, el diagnóstico inicial es fácil, pero si sólo se afecta un sistema (14) el diagnóstico puede ser difícil ^(1,5).

La **evolución** dependerá de la eficacia y precocidad del tratamiento instaurado. El shock anafiláctico en un 20% de los pacientes puede volver a reproducirse en las primeras 24 horas, por

lo que deben permanecer en una unidad de reanimación ⁽⁷⁾. Los signos clínicos de hipotensión, broncospasmo y laringospasmo pueden persistir durante horas a pesar de un tratamiento correcto ⁽⁷⁻⁹⁾. Se han publicado complicaciones asociadas como son shock cardiogénico, insuficiencia renal, Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto, insuficiencia hepática, coagulación intravascular diseminada (CID), coma vegetativo, etc ^(1-3,5,8). En un 3-6% la evolución es mortal como consecuencia fundamentalmente de las complicaciones asociadas o por la aparición de un paro cardíaco inicial ^(2,3,5-7).

FACTORES QUE INCREMENTAN EL RIESGO DE PRESENTAR REACCIONES ALÉRGICAS .

Una reacción alérgica, siguiendo la administración de un fármaco, puede ocurrir de forma impredecible en cualquier paciente. No obstante, en los estudios publicados se ha podido observar que las reacciones alérgicas se producen con mayor frecuencia en ^(2,7-9): a) personas jóvenes entre 30 y 50 años; b) sexo femenino, en una relación 2-3/1; c) personas con antecedentes de espasmofilia y atopia (asma bronquial, fiebre del heno, alergias a comidas y/o fármacos); d) estados de ansiedad exagerada; e) exposición múltiple a los mismos fármacos anestésicos.

Si bien es cierto que en el estudio de los pacientes que han presentado una RA existe una mayor frecuencia de antecedentes de atopia, intervenciones previas, etc; dichos antecedentes no han demostrado ser predictores en los casos de anafilaxia grave y estos pacientes no deben ser sometidos a estudios previos ni profilaxis. El único predictor claro de riesgo es haber presentado una reacción previa de alergia a un fármaco anestésico o sustancias con reacción cruzada con él ⁽²⁾.

FACTORES AGRAVANTES DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS.

El análisis de los pacientes que han presentado una reacción alérgica perioperatoria ha permitido determinar unos factores que, asociados a la reacción, incrementan su morbimortalidad: a) tratamiento con beta bloqueantes^(3,5,8), por impedir los mecanismos compensatorios cardiovasculares ante una situación de shock; b) la anestesia espinal ^(2,7) debido a la vasodilatación ocasionada por el bloqueo simpático que potencia los efectos cardiovasculares de la reacción; c) las

cardiopatías ^(2,7), por la mayor frecuencia de trastornos de excitabilidad ventricular que padecen estos pacientes, y d) pacientes asmáticos ^(3,8), por presentar broncospasmos más intensos.

FÁRMACOS IMPLICADOS EN LAS REACCIONES ALÉRGICAS.

Todos los fármacos utilizados en anestesia, ya sean anestésicos o coadyuvantes (antibióticos, AINE, látex, coloides, productos sanguíneos, etc), han sido implicados en reacciones de anafilaxia ⁽⁷⁾. Los fármacos más frecuentemente implicados han sido los relajantes musculares, seguidos del látex y los antibióticos ⁽²⁻⁷⁾ (tabla II). La alergia a los anestésicos locales es muy infrecuente. Existe reactividad cruzada entre los componentes del grupo éster, pero no entre el grupo éster y amida, ni entre los componentes del grupo amida ^(7,9).

En el caso de los relajantes musculares el más implicado es el suxametonio (47-58%). En los estudios alergológicos realizados se ha encontrado sensibilidad cruzada entre los relajantes musculares en el 60-80 % de los pacientes ^(2,7-9).

CONDUCTA DIAGNOSTICA ANTE UNA REACCIÓN ALÉRGICA PERIOPERATORIA.

El estudio inmunoalérgico a seguir ante una reacción alérgica perioperatoria tiene un triple objetivo: a) establecer el mecanismo responsable de la reacción (**estudio inmediato**), durante el accidente y en las horas posteriores; b) identificar el fármaco o la sustancia responsable mediante un estudio a realizar a las 4-6 semanas de la reacción (**estudio retardado**), y c) comunicar y proporcionar un informe completo al paciente y/o familiares, indicando en el mismo los fármacos y sustancias que pueden considerarse "seguros" ⁽⁷⁾.

a) Estudio inmediato (Tabla III: protocolo Hospitales del IMAS) ^(1,4,7).

Va dirigido a establecer el mecanismo implicado en la reacción, y por lo tanto confirmar el diagnóstico de alergia. La primera muestra debería ser tomada lo antes posible tras la reacción (< 15 min) y las muestras posteriores entre 1-2 horas, a las 6 y 24 h del incidente. Se debe solicitar un estudio completo de hematología y hemostasia, y a nivel inmunológico la determinación de C_i inhibidor esterasa (si existe sospecha de edema angioneurótico), histamina en sangre, triptasa sérica, metilhistamina urinaria, y estudio del complemento (C₃, C_{3a}, C₄). En caso de no poder

realizar estas determinaciones se debe congelar el suero y la orina tras centrifugación a -20°C para estudios posteriores.

b) Estudio retardado ^(1,8,9).

Debe realizarse a partir de las 4-6 semanas de la reacción. Está dirigido a determinar cuál ha sido el fármaco o sustancia causante. Se debe remitir al servicio de alergología un informe detallado del caso clínico, los fármacos administrados y su secuencia, así como un resumen de la historia médica del paciente incluyendo los antecedentes personales y familiares de atopia y alergia.

Existen 2 tipos de estudios a realizar: a) pruebas cutáneas, y b) pruebas in vitro.

a) Pruebas cutáneas: (Prick test, intradermoreacción, provocación) ^(7,8,9). No son aplicables en el diagnóstico de reacciones por histaminoliberación no específica y sólo son útiles en el diagnóstico de las reacciones anafilácticas.

En el Prick test se valora el eritema y en la intradermoreacción el eritema y el edema. El Prick test no sensibiliza porque es una punción epidérmica y la sustancia testada no pasa a la circulación sanguínea. Los test de provocación están desaconsejados para el estudio de los anestésicos generales y sólo se recomiendan en el caso de los anestésicos locales.

b) Pruebas in vitro: prueba de degranulación de basófilos humanos "TDBH", prueba de liberación de histamina leucocitaria, y dosificación de IgE específica (RAST: radioalergoabsorbent test) ^(7,8,9).

Actualmente se acepta que el diagnóstico de alergia es confirmado por la positividad de al menos una prueba, preferentemente una cutánea y/o la dosificación de IgE específica. En caso de positividad de una sola prueba in vitro se recomienda la repetición del estudio.

Tras la finalización del estudio es fundamental entregar un informe completo al paciente indicando tanto los fármacos implicados en la reacción como aquellos fármacos que podemos considerar como "seguros" a utilizar en nuevas anestésias.

TRATAMIENTO.

La secuencia terapéutica propuesta se basa en el conocimiento actual de los mecanismos fisiopatológicos causantes de las reacciones de anafilaxia, y en la experiencia adquirida en el manejo de las mismas. El tratamiento tiene una función doble ^(1,7-10): a) tratamiento sintomático,

fundamentalmente, sobre las manifestaciones cardiovasculares y respiratorias, y b) intentar disminuir la liberación de mediadores químicos o la acción de los mismos sobre los órganos diana.

El plan terapéutico a seguir debe incluir: a) la suspensión inmediata del fármaco sospechoso de causar la reacción y cambiar el equipo de administración; b) mantenimiento de la vía aérea permeable, precisando si es necesario intubación y ventilación con oxígeno 100%; c) posición de Trendelenburg para favorecer el retorno venoso; d) suspender la anestesia si la reacción ocurre en la inducción o finalizar la intervención lo más rápidamente posible; e) adrenalina por vía e.v (dosis inicial 0,2-0,5 mg y repetir a dosis de 0,1-0,2 mg hasta obtener el efecto deseado. La dosis total puede llegar a 5-10 mg); f) reposición vascular intensa con cristaloides y coloides; g) si el broncospasmo no mejora con la adrenalina se administrarán broncodilatadores (salbutamol aerosol o por vía e.v y aminofilina); h) corticoides (1 gr de metilprednisolona, 500 mg hidrocortisona); i) bicarbonato sódico si existe acidosis metabólica;y j) dopamina, dobutamina, o noradrenalina si persiste el colapso circulatorio.

En ciertos casos (20%) tras la mejora inicial puede aparecer una reactivación de los síntomas sin que los corticoides permitan prevenir dicha recurrencia.

PROFILAXIS PREOPERATORIA.

Su objetivo es prevenir las reacciones de histaminoliberación en pacientes predispuestos. Los fármacos utilizados son:

1. Antagonistas de los receptores H₁ de la histamina ^(7,8). Actúan disminuyendo la liberación histamínica. Son útiles en pacientes atópicos, ansiosos y en aquellos con antecedentes de reacción anafilactoide de origen no inmunológico. No tienen capacidad de evitar las reacciones anafilácticas mediadas por inmunocomplejos. De los distintos tipos que existen, los que han demostrado mayor utilidad clínica son los que actúan bloqueando los receptores de la histamina (difenhidramina, hidroxicina, loratidina, etc).

2. Antagonistas de los receptores H₂ de la histamina ^(7,8) (cimetidina, ranitidina, famotidina). Resultan útiles cuando se administran conjuntamente con los antagonistas H₁ utilizados habitualmente.

3. Ansiolíticos ⁽⁷⁾. Los estados de ansiedad son un factor favorecedor de histaminoliberación, por ello se ha demostrado útil la asociación de benzodiazepinas con antagonistas H₁ de la histamina.

4. Corticoides ^(1,7,8). En los casos publicados, la administración preventiva no ha sido de gran utilidad, y debido a sus efectos indeseables, muchos autores los desaconsejan.

5. Anti PAF- antileucotrienos ⁽¹⁾ (cromoglicato de sodio, Ketotifeno, teofilina). Parecen ser útiles cuando dichos mediadores están incriminados en la reacción. Se deben asociar a los antagonistas H₁ de la histamina.

6. Hapteno monovalente ^(1,8). Actúan bloqueando los receptores del anticuerpo específico con el antígeno. Actualmente se encuentra comercializado el hapteno monovalente de los dextranos (Promit^R) y en fase de investigación la obtención de un hapteno monovalente para los relajantes musculares.

7. Inhibidores de la activación del complemento ⁽⁷⁾ (ácido épsilon aminocaproico, y el ácido tranexámico). Sólo se aconseja su utilización, asociados a antagonistas H₁ de la histamina, en pacientes con riesgo de alergia a contrastes yodados.

En el **edema angioneurótico hereditario** ⁽⁷⁾ (ausencia congénita del inhibidor C₁ esterasa, que induce a una activación permanente del complemento por la vía clásica dando lugar a la liberación de péptidos vasoactivos, que generan un aumento de la permeabilidad capilar y edema). En caso de intervención programada, los pacientes deben ser preparados con danazol 600 mg/ día durante los 10 días previos a la intervención y se debe dosificar los niveles de C₁ inhibidor y C₄ previos a la intervención. Si la intervención es urgente se debe administrar una hora antes de la inducción anestésica 1.500 unidades de concentrado purificado de inhibidor C₁ esterasa por vía e.v y seguir con danazol durante 10 días.

TÉCNICAS ANESTESICAS ALTERNATIVAS.

En los pacientes con riesgo de histaminoliberación es preferible utilizar los anestésicos inhalatorios y los intravenosos con menor capacidad histaminoliberadora. En el caso de los anestésicos intravenosos la dosis test no es aconsejable por presentar el mismo riesgo, recomendando que su administración sea diluida y muy lenta ^(1,7-9).

La anafilaxia mediada por inmunocomplejos es imprevisible siendo los relajantes musculares los fármacos más implicados. En un porcentaje elevado presentan reacciones cruzadas, por lo que su utilización en pacientes que han presentado anafilaxia a un relajante muscular debe ser previamente estudiada. Los pacientes con riesgo de presentar reacciones de histaminoliberación deben ser premedicados con fármacos antagonistas H_1 de la histamina y ansiolíticos tipo benzodiazepinas (1,8,10).

ALERGIA AL LÁTEX.

El látex se obtiene de la savia lechosa del árbol *Hevea brasiliensis*. Se utiliza en la fabricación de productos del caucho. Está compuesta por azúcares, lípidos, minerales, agua, y en una proporción del 2-3% proteínas. En el proceso de transformación industrial se utilizan sustancias aceleradoras (tiocarbamatos), antioxidantes, elastantes, moldeadores y agentes deslizantes. La alergia al látex puede ser debida a las proteínas del látex naturales o bien a alguno de los productos utilizados en la transformación industrial (7,11).

La anafilaxia al látex es una típica reacción de hipersensibilidad de tipo I, IgE mediada causada por las proteínas del látex, particularmente péptidos de 14, 20 y 30 KD (7).

El primer caso de shock anafilático al látex fue publicado por Turjanmaa en 1.984 desde entonces se han producido cada vez con mayor frecuencia casos de alergia al látex. La prevalencia de sensibilización en la población general es del 0,3-0,8% (7,9,11). La exposición repetida a productos que contienen látex aumenta el riesgo de sensibilización, y se han detectado una frecuencia más elevada en unos determinados grupos considerados de riesgo (Tabla IV). La alergia al látex se manifiesta por una hipersensibilidad inmediata tipo I, las manifestaciones clínicas pueden ser leves (rinitis, conjuntivitis) o graves (broncospasmo, shock anafilático) (7,9,11). No obstante, el cuadro clínico más frecuente es la urticaria de contacto que es una reacción tardía tipo IV (7,9,11).

El primer paso para efectuar el diagnóstico de la alergia al látex es la historia clínica. Si existe sospecha y en los grupos de riesgo se realizarán pruebas cutáneas o determinación de IgE específica al látex, ambas pruebas tienen una alta sensibilidad y especificidad (7,9,11).

La prevención consiste en identificar a los pacientes con sospecha de sensibilización. Si la sensibilidad se confirma se debe proporcionar un entorno libre de látex durante su estancia en el hospital, tanto en la unidad de hospitalización donde permanecerá en el pre y postoperatorio, como en quirófano. La premedicación con antagonistas $H_1 + H_2$, y corticoides no evita la reacción anafiláctica. Se debe utilizar un quirófano libre de látex y la intervención se realizará a primera hora de la mañana, utilizando materiales sin látex ^(7,9,11,12).

BIBLIOGRAFIA.

1. Escolano F, Sierra P. Reacciones alérgicas en anestesiología. En: Castillo J, Carrero E, Gomar C, Villalonga A. Farmacología en anestesiología. Madrid. Ergón. 2003. p. 229-246.
2. Fisher MM, Baldo BA. Anaphylaxis during anaesthesia: current aspects of diagnosis and preventions. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 11: 263-284.
3. Laxenaire MC. Épidémiologie des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. Quatrième enquête multicentrique (1994-1996). *Ann Fr Anesth Réanim* 1999; 18: 796-809.
4. Escolano F, Valero A, Huguet J, Baxerías P, Molina M, Castro A et al. Estudio epidemiológico prospectivo de las reacciones anafilactoides perioperatorias ocurridas en Cataluña (1996-97). *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002; 49: 286-293.
5. Laxenaire MC, Mertes PM. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth* 2001; 87: 549-558.
6. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99: 536-545.
7. Escolano F, Plaza A, Gomar C. Reacciones alérgicas en anestesia. En: Torres LM. Tratado de anestesia y reanimación. Madrid. Aran Ediciones S.A. 2001: p. 1747-1787.
8. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 240-262.
9. Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg* 2003; 97: 1381-1395.
10. Nicklas E. Join Task Force on practice parameters. The diagnosis and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 465-527.
11. Woods JA, Lambert S, Platts-Mills TA, Drake DB, Edilch RF. Natural rubber latex allergy: spectrum, diagnostic approach, and therapy. *J Emerg Med* 1997; 15: 71-85.
12. Malinovsky JM, Verloet D, Laxenaire MC. Prévention du risque allergique peranesthésique. Recommandations pour la pratique clinique. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2002; 42: 497-516.

TABLA I

Sintomatología. Grados de severidad

Grados	Piel-mucosas	Gastrointestinal	Respiratorio	Cardiovascular
Ia	Eritema Localizado	No	No	No
Ib	Eritema generalizado Urticaria. Edema cara y Mucosas	No	No	No
II	Ídem	Naúseas	Tos o disnea	Taquicardia > 30% Hipotensión > 30%
III	Ídem	Vómitos Diarreas	Broncospasmo Cianosis	Shock
IV	Ídem	Ídem	Paro respiratorio	Paro cardíaco

TABLA II**Fármacos y sustancias responsables de las reacciones alérgicas perioperatorias**

Grupos farmacológicos	Porcentaje (%)
Relajantes musculares	58,2 – 81,0 %
Látex	12,6 - 16,7 %
Antibióticos	8,1 - 15,1 %
Hipnóticos	3,4 - 9,2 %
Coloides	4,0 - 4,4 %
Opiáceos	1,3 - 2,6 %
Otras sustancias	1,3 - 4,9 %

TABLA III
ESTUDIO INMEDIATO (Protocolo Hospitales del IMAS)
DETERMINACIONES DE LABORATORIO A SOLICITAR

PRUEBAS	< 15 minutos	1-2 horas	6 horas	24 horas
Histamina	*			
Triptasa sérica		*	*	
Metilhistamina urinaria		*		*
Complemento C3, C3a, C4		*		
Hemostasia* Hemograma		*	*	*
IgE al látex		*		
IgE específica		*		

* Plaquetas, tiempo parcial de tromboplastina activado (APTT), tiempo de protrombina (TP), fibrinógeno, productos de degradación del fibrinógeno (PDF).

TABLA IV**Grupos de riesgo de sensibilización al látex****1. Exposición médica:**

- a) Pacientes con cateterización vesical repetida:
 - ? Defectos del tubo neural: mielomeningocele, espina bífida
 - ? Traumatismo medular.
 - ? Malformaciones urogenitales.
- b) Pacientes con antecedentes de múltiples procedimientos diagnósticos o quirúrgicos.
- c) Reacción anafiláctica durante exploraciones médicas o intraoperatoria.

2. Exposición ocupacional:

- a) Personal sanitario, especialmente de quirófano, laboratorio y dentistas.
- b) Trabajadores de la industria del caucho.

3. Otros:

- a) Historia de intolerancia al látex (globos, guantes, etc)
- b) Reacciones cruzadas con frutas (plátano, Kiwis, aguacates)

