DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO MEDIANTE PRUEBAS DE PROVOCACIÓN CUTÁNEA DE LAS REACCIONES ADVERSAS POR HIPERSENSIBILIDAD PERIOPERATORIAS

Ana M. Giménez Arnau, Escolano Villén F.*, Conde Estévez D.**, Espona Quer M.**, Salas E.**, Pujol Vallverdú R.M.
Servicio de Dermatología, Anestesia* y Farmacia**. Hospital del Mar. IMAS. Universidad Autónoma de Barcelona.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones alérgicas moderadas o graves ocurridas en el perioperatorio van de 1/5.000 a 1/15.000 anestesias. Un 60% de las reacciones graves son de origen inmunológico y un 25% son no inmunológicas. Un trabajo prospectivo (1996-97) de nuestro grupo, incluyendo los datos de 20 hospitales de Cataluña, registraba un caso de reacción alérgica por 10.263 anestesias o 1 caso por 6.973 anestesias generales. (1) La identificación exacta del responsable suele ser difícil por el gran número de fármacos empleados, especialmente durante la inducción. Se muestra nuestra experiencia inicial empleando pruebas de provocación cutánea en la búsqueda del agente responsable de la reacción anafiláctica detectada durante el acto quirúrgico o el perioperatorio.

MATERIAL Y MÉTODOS

En los Hospitales Mar-Esperança (IMAS) se realiza un estudio epidemiológico prospectivo de cohorte de riesgo. Cualquier reacción anafiláctica o anafilactoide grave (grado III-IV) pone en marcha un protocolo de diagnóstico multidisciplinar (**Fig. 1**). El Servicio de Anestesia valora las características de la reacción adversa y registra los fármacos probablemente implicados. Se realizan los estudios inmediatos de filiación serológica de la reacción anafiláctica y los estudios *in vitro* en búsqueda de la IgE específica de fármaco y el TLH. Un comité integrado por miembros de los tres Servicios decide en cada caso los fármacos a estudiar, las concentraciones de las epicutáneas, los Prick test y las intradermorreacciones (Fig. 2, 3). El Servicio de Farmacia prepara para los extractos para cada paciente. El Servicio de Dermatología realiza e interpreta las pruebas de provocación cutánea siempre tras consentimiento informado del paciente y de acuerdo con un protocolo secuencial. Se empieza por la prueba menos cruenta, epicutánea abierta / cerrada y si es negativa se realizan primero los Prick test iniciando por la concentración recomendada menor. Si los Prick son negativos se procede a realizar la intradermorreacción. Las pruebas de provocación se realizan controladamente y con vigilancia constante en una zona hospitalaria preparada para contrarrestar una posible reacción sistémica (**Tabla I**).

RESULTADOS

De 26 pacientes registrados por reacción adversa relacionada con el acto quirúrgico (2004-5) hemos estudiado 8 enfermos mediante pruebas de provocación cutánea. En todos los casos se ha podido identificar el agente responsable de la reacción anafiláctica mediante Prick test o Intradermorreacción (**Tabla II**). Podemos discutir la positividad de las reacciones observadas por cisatracurio y protamina. Quizá debieran interpretarse como falsos positivos el Prick con cisatracurio dada la poca dilución de la solución empleada (1:100) y la intradermorreacción por protamina por la ausencia de fenómenos de hipersensibilidad en la patología (**Fig.3b**).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

En cuatro ocasiones la hipersensibilidad se ha podido comprobar sólo mediante intradermorreacción. En todos los casos en el que se sospechó la implicación del metamizol (n=4) esta se demostró (**Fig.3a y b**). Por esta razón se ha eliminado el metamizol de los protocolos de analgesia en nuestro hospital. Destaca por su infrecuencia la responsabilidad demostrada de la ranitidina (**Fig.2**) (4, 5) y por la carencia de fármaco sustituto la reacción por protamina (**Fig.3a**). Este sistema de trabajo ha permitido identificar al fármaco responsable en todos los casos estudiados (**Tabla II**). La buena rentabilidad de las pruebas de provocación cutánea se debe a una buena selección de los pacientes, al estudio detallado de los fármacos implicados, a la individualización de la preparación de los extractos y al cumplimiento del protocolo diagnóstico. Al margen de las técnicas *in vitro*, el Prick test y la intradermorreacción se muestran como la combinación de pruebas de provocación cutánea más rentable para estudiar las reacciones anafilácticas vinculadas al acto quirúrgico y al perioperatorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Escolano F, Valero A, Huguet J, Baxarias P, de Molina M, Castro A, Granel C, Sanosa J, Bartolomé B. Grupo de estudio de anafilaxia perioperatoria en Cataluña. Rev Esp Anestesiol Reanim 2002; 49:286-293.
2. Garvey LH, Roed-Petersen J, Menné T, Husum B. Danish Anaesthesia Allergy Centre – preliminary results. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 1204-1209.
3. Mertes P-M, Laxenaire M-C, Les membres du GERAP. Epidémiologie des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes peranesthésiques en France. Septième enquête multicentrique (Janvier 2001-Décember 2002). Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France. Seventh epidemiologic survey (January 2001-December 2002). Annales françaises de Anesthesie et Reanimation, 2004; 23:1133-1143.
4. Koh YI, Park HS, Choi IS. Ranitidine-induced anaphylaxis: detection of serum specific IgE antibody. Allergy 2006; 61: 269-270.
5. Lazaro M, Compaired JA, De la Hoz B, Igea JM, Marcos C, Davila I, Losada E. Anaphylactic reaction to ranitidine. Allergy 1993; 48:385-387.

Figura 1

Fármaco	Epicutánea	Prick Test/ Intradermoreacción
Metamizol	40%, 10%, 1%, 0,1% en vas.	PT e ID 40%,1:10 , 1:1000
Diclofenaco	Diclofenaco 1%,Bencil alcohol 1% Propilenglicol 20%	PT e ID; 1:10, 1:100, 1:1000
Ranitidina	90%, 50%, 10%, 1% y 0,1% vas.	PT e ID; 1:100
Paracetamol	90%, 50%, 10%, 1% y 0,1% vas.	PT e ID; 1:100
Tramadol	90%, 50%, 10%, 1% y 0,1% vas.	PT e ID; 5:100
Amoxicilina-clavulámico	Amoxicilina, ampicilina, penicilina 10%	PT e ID; 1:10, 1:100
Propofol	1% y 0,1% en vas.	PT; 1.10 ,1.100 e ID; 1:10, 1:1000
Cisatracurio	0,1% y 0,2% en vas.	PT; 1:10 e ID; 1:10, 1:100
Bupivacaina	0,25% y 0,1% en vas.	PT e ID; 1.10
Protamina	0,1% y 0,5% en vas.	PT e ID; 1:100
Midazolam	40% en vas.	PT e ID; 0,5% y 1:1000
Propofol	10% y 0,1% en vas.	PT e ID; 1:10 y 1:1000
Rocuronio	10% y 0,1% en vas.	PT; 1:10 e ID; 1:1000 y 1:100.000

Tabla I

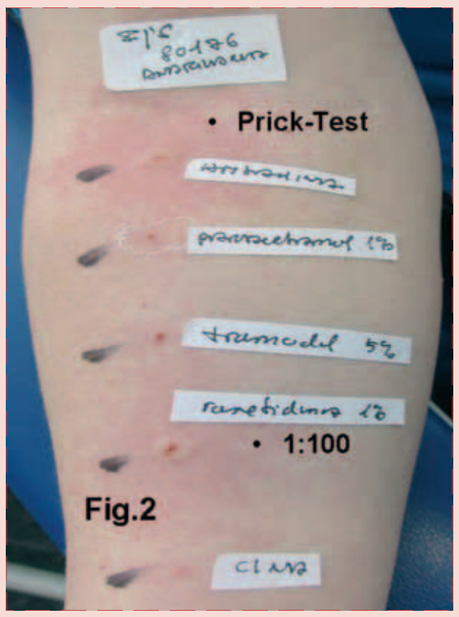

Figura 2: Prick test positivo inducido por la ranitidina 1:100.

Paciente	Clínica	Fármaco implicado	Estudio *in vitro*	Provocación positiva	Comentario
CPL	Angioedema Laringo espasmo	. Metamizol	Triptasa : Neg **Metilhistamina: Pos** TLH y RAST : Neg	**Prick 1:10 : +** **ID 1.10 : + +**	Alergia a penicilina conocida
DHM	Anafilaxia III	. Diclofenaco	**Triptasa : Pos** **Metilhistamina: Pos** TLH y RAST : Neg	**ID 1:100 : ++**	Prurito traqueal, disnea y sibilancias por la intradermo. Salbutamol y Difenhidramina
JSI	Anafilaxia III	. Ranitidina (Fig 1)	**Triptasa : Pos** Metilhistamina: Neg TLH y RAST : Neg Complemento: Neg	**Prick 1:100: +++**	Hipersensibilidad inmediata por ranetidina es excepcional • Lazaro M y cols. 1993 • Koh YI y cols. 2006
LLJ	Anafilaxia III	. Amoxicilina-Clavulámico . Cisatracurio	**Triptasa : Pos** Metilhistamina: Neg TLH y RAST : Neg Complemento: Neg	**Amoxi-clavulánico** **Prick 1:10: +** **ID 1:10: +** **Cisatracurio** **Prick 1:10: +**	La ID 1:10 positiva para cisatracurio no es valorable, la dilución recomendada es 1: 1000 o 1:100.000 y evitar falsos positivos.
PRI	Anafilaxia IV	. Metamizol . Protamina (Fig. 2a)	**Triptasa : Pos** Metilhistamina: Neg TLH y RAST : Neg **Complemento: Pos** **Coagulación : Pos**	**Metamizol** **Prick test 40%: +** **ID 40%: +++** **Protamina** **ID1:100: +++**	Ver figura histológica No hay sustituto para la protamina **(Fig. 3b)**
SGJ	Anafilaxia III	. Midazolam	Triptasa :Neg Metilhistamina: Neg **TLH : Clavulánico +** **Bupivacaina +**	**ID 0,5%: +**	TLH positivo frente clavulamico y bupivacaina no comprobada por Prick test
SMD	Anafilaxia III	. Metamizol	**Triptasa : Pos** Metilhistamina: Neg TLH y RAST : Neg	**ID 1:100.000: ++**	Los Prick al 40%, 1:10, 1:100, 1:1000 y 1:100.000 fueron negativos
TFR	Anafilaxia III	. Metamizol	**Triptasa : Pos** Metilhistamina: Neg TLH y RAST : Neg	**Prick 1:10: ++**	

Tabla II

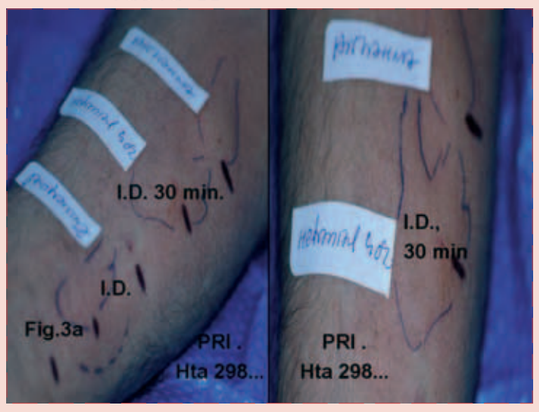

Figura 3a: Reacción eritematosa y edematosa a los 30 minutos inducida por la ID con metamizol 40% y 1:100 así como por protamina 1:100.
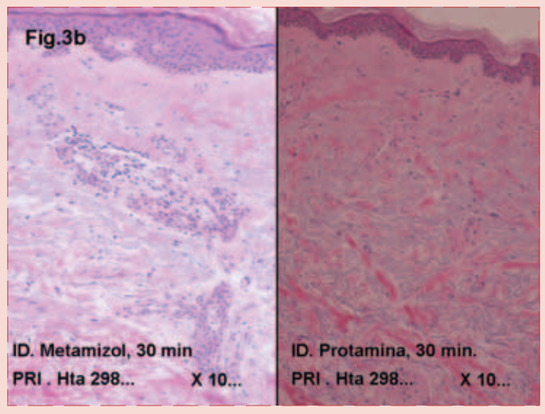
Figura 3b: Infiltrado linfocitario dérmico perivascular con presencia de eosinófilos inducido por el metamizol sugiriendo que la reacción cutánea esta mediada por un proceso de hipersensibilidad.
Sin embargo la manifiesta reacción edematosa inducida por la protamina subcutánea carece del infiltrado inflamatorio propio de los procesos de hipersensibilidad.