

Trascendencia de la prueba de activación de basófilos en alergia a anestésicos ¿Son suficientes las pruebas cutáneas? Reporte de caso y revisión de la literatura

Edna Venegas-Montoya,* Gerardo T López-Pérez,** David Mendoza-Hernández**

RESUMEN

Las reacciones de hipersensibilidad a la anestesia son poco frecuentes, pero se asocian con una morbilidad y mortalidad significativas. La confirmación del diagnóstico es complejo debido al gran número de fármacos administrados al paciente al mismo tiempo, por lo que es difícil identificar el agente causante. La incidencia es de 1 en 1,250 a 1 en 10,000, con un desenlace fatal que varía según el país, del 4% en los EUA al 1.4% en Australia. La prueba cutánea y el ensayo de activación de basófilos se incluyen dentro del enfoque de diagnóstico, que tiene una especificidad de 90%, haciendo de la prueba de activación de basófilos una alternativa útil para confirmar el diagnóstico si el resultado de la prueba cutánea es negativo o difícil de interpretar. El siguiente caso, una niña de tres años con antecedentes de anafilaxia perioperatoria, se muestra para ilustrar que, a pesar del enfoque inicial con pruebas cutáneas negativas, la prueba de activación de basófilos es positiva, destacando la importancia de llegar a la opción de diagnóstico final dada la magnitud de la respuesta del paciente y el alto riesgo de una nueva reacción anafiláctica con resultado fatal.

Palabras clave: Alergia anestésicos, pruebas cutáneas, prueba de activación de basófilos.

ABSTRACT

Hypersensitivity reactions to anesthesia are rare, but are associated with significant morbidity and mortality. Confirming the diagnosis is complex due to the large number of drugs administered to the patient at the same time, making it difficult to identify the causative agent. The incidence is 1 in 1,250 to 1 in 10,000, with a fatal outcome that varies by country, from 4% in the US to 1.4% in Australia. Skin test and basophil activation test are included within the diagnostic approach, which has specificity of 90%, making BAT a useful alternative to confirm the diagnosis if skin test result is negative or difficult to interpret. The following case, a three year old female with history of perioperative anaphylaxis, is shown to illustrate that, despite the initial approach with negative skin tests, the test activation of basophil is positive, highlighting the importance to reach the final diagnostic option given the magnitude of the response of the patient and the high risk of a new anaphylactic reaction with fatal outcome.

Key words: Anesthetic allergy, skin test, basophil activation test.

* Residente segundo año Alergia e Inmunología clínica pediátrica.

** Médico adscrito del Servicio de Alergia del INP.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones de hipersensibilidad a anestésicos son poco comunes, sin embargo, se asocian con morbilidad y mortalidad significativas, siendo su evaluación y diagnóstico confirmatorio complejo debido al gran número de medicamentos administrados en el mismo periodo de tiempo, lo cual hace difícil la identificación del agente causal de la reacción inmediata.

La incidencia va de 1 en 1,250 a 1 en 10,000, con un desenlace fatal que varía según el país, desde 4% en Estados Unidos a un bajo 1.4% en Australia.

Dentro del abordaje diagnóstico se incluye pruebas cutáneas (*prick* e intradérmicas), así como la prueba de activación de basófilo, la cual se ha demostrado que tiene una especificidad de hasta el 90%, útil como alternativa para confirmar el diagnóstico en caso de pruebas cutáneas difíciles de interpretar o negativas.

Se muestra el siguiente caso clínico de un paciente femenino de tres años con antecedente anafilaxia perioperatoria, para ilustrar que, a pesar de que en el abordaje inicial las pruebas cutáneas fueron negativas, el test de activación de basófilo es positivo, lo que resalta la importancia de llegar hasta la última opción diagnóstica dada la magnitud de la respuesta de la paciente y el riesgo elevado de mortalidad en caso de presentar una reacción anafiláctica secundario a utilizar nuevamente estos fármacos sin un diagnóstico definitivo.

CASO CLÍNICO

Femenino de tres años, dos meses de edad, originaria y residente del Estado de México. Antecedentes heredo-

familiares positivos para neoplasias por ambas ramas. Producto de la segunda gesta, embarazo normoevolutivo, sin antecedentes perinatales de importancia. Diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo por cuenta leucocitaria e hipodiploidía en septiembre de 2015.

Inicia esquema de quimioterapia con protocolo San Judas XIIIb (dexametasona, vincristina, daunorrubicina y L-asparaginasa). Actualmente metotrexate y mercaptopurina.

Acude referida por presentar antecedente de choque anafiláctico y paro cardiorrespiratorio asistido un minuto. Posterior a su ingreso a quirófano para colocación de catéter puerto presentando en los primeros minutos posterior a la inducción intravenosa con fentanil (50 µg), lidocaína (13 mg), cistracurio (2 mg) y propofol (40 mg), dificultad respiratoria, bradicardia 60 lpm, hipotensión 40/30 mmHg, desaturando al 80%, con sibilancias audibles a la exploración, requiriendo intubación orotraqueal y cuatro bolos de adrenalina 10 µg/kg. Se administró antihistamínico y esteroide intravenoso, posteriormente requirió adrenalina y norepinefrina en infusión. Estancia en la Unidad de Terapia Intensiva pediátrica durante seis días. No fue posible enviar muestra para niveles de triptasa.

Se inicia abordaje por evento de anafilaxia perioperatoria, seis semanas después del evento se realizaron pruebas cutáneas para propofol, lidocaína, vecuronio, fentanilo y látex. Reportando control positivo con histamina pápula de 8 mm, eritema 18 mm, control negativo sin pápula. Reporta negativo para medicamentos, prueba negativa para látex (*Figura 1*).

Posteriormente se realiza dilución 1:10 para prueba intradérmica, para mismos medicamentos: fentanil, lidocaína, cistracurio y propofol las cuales se reportan negativas (*Figura 2*).



Figura 1.

Prueba cutánea
(*prick* e
intradérmica).



Figura 2.

Prueba intradérmica.

Sin embargo, por el antecedente de anafilaxia que presentó la paciente, de inicio en los primeros minutos de la inducción anestésica y que requirió adrenalina en infusión, las pruebas cutáneas no descartan alergia a estos fármacos, por lo cual se solicitó prueba de activación de basófilos con dichos medicamentos, la cual se reporta de la siguiente manera:

Fentanilo	%paciente: 27.3	Resultado: negativo
Propofol	%paciente: 45.5	Resultado: positivo
Vecuronio	%paciente: 45.5	Resultado: positivo
Lidocaína	%paciente: 81.8	Resultado: positivo
Cistracurio	%paciente: 18.2	Resultado: negativo

Técnica: citometría de flujo.

Marcador fenotípico: CD63+CD123+HLADR-

* Valores de referencia: 0-30% negativo. > 30% positivo

Se confirma alergia a propofol, vecuronio, lidocaína.

DISCUSIÓN

Para una reacción de hipersensibilidad inmediata tipo I, actividad alérgica es la propiedad de provocar específicamente una respuesta alérgica con la liberación de moléculas bioactivas que provocan los síntomas. En las respuestas anafilácticas inducidas por anestésicos, los mediadores de la reacción alérgica son liberados por la reacción cruzada de moléculas de IgE unidas a su receptor FcεRI en los mastocitos y basófilos, reaccionando con los sitios divalentes de la molécula.

La mortalidad secundaria de reacciones anafilácticas durante la anestesia van de 3-9%. Aunque puede ocurrir en cualquier momento durante la anestesia, la mayoría ocurre durante los primeros minutos de la inducción, posteriormente a la administración intravenosa del fármaco (90%).

Los bloqueadores neuromusculares son la causa más común de anafilaxia durante la anestesia, hasta en el 60% y con una incidencia de 1 en 1,000-20,000. Una gran parte de los pacientes con anafilaxia a bloqueadores neuromusculares nunca han sido expuestos a un relajante muscular previamente, por lo que se sugiere que hay factores ambientales que intervienen en sensibilización cruzada con componentes similares a los contenidos en los bloqueadores neuromusculares. Estas reacciones son mediadas por anticuerpos IgE con especificidad por iones de amonio terciario y cuaternario.

En un estudio realizado de 1997-2004 se encontró que los bloqueadores neuromusculares son la causa más común de anafilaxia perioperatoria, seguido de látex, antibióticos, coloides, hipnóticos y opioides (*Cuadro I*).¹

Los primeros reportes de anafilaxia secundaria a bloqueadores neuromusculares son de finales de 1960, siendo en 1980 cuando se inició la prueba cutánea como método diagnóstico de manera rutinaria.

En cuanto al propofol, éste está compuesto por una emulsión con 1% propofol, aceite de soya 10%, glicerol y fosfolípidos de huevo. Generalmente es un fármaco seguro, sin embargo, se reporta una incidencia de 1.2-2.5%.

Cuadro I. Agentes responsables de reacciones de hipersensibilidad tipo I durante la anestesia.

Agente	Reacción Francia (%)	Reacción Australia (%)
Bloqueadores neuromusculares	58.1	61.9
Succinilcolina	33.4	32.8
Rocuronio	29.3	16.8
Atracurio	19.3	9.1
Vecuronio	10.2	5.6
Pancuronio	3.6	1.9
Mivacurio	2.5	0.5
Cisatracurio	1.7	0.5
Alcuronio		24.8
d-Tubocurarina		2.9
Gallamina		2.1
Más de un fármaco		2.1
Hipnóticos	2.3	10.4
Propofol	55.8	6.3
Midazolam	32.6	52.4
Tiopentona	9.3	30.2
Ketamina	2.3	9.5
Alfatesina		1.6
Propanidid		
Metohexitona		
Látex	19.7	0.8
Antibióticos	12.9	8.6
Penicilinas	49.0	15.4
Cefalosporinas	37.0	73.1
Vancomicina		5.8
Otros	14.0	5.8
Coloides	3.4	4.6
Gelatina	89.9	85.7
Hetastarch	9.5	
Albumina	1.6	
Dextran 70		14.3
Opioides	1.7	2.6
Morfina	35.5	50.0
Fentanyl	22.6	25.0
Sufentanil	22.6	
Nalbufina	12.9	
Remifentanil	6.5	
Meperidina		18.7
Omnopon		6.3
Otros	2.7	3.8

Las reacciones a fentanil y sus derivados son muy raras y no inducen liberación de mediadores específicos de los mastocitos.^{2,3}

El abordaje diagnóstico debe iniciar con una historia clínica detallada, con énfasis en la sintomatología, tiempo entre la exposición a cada uno de los fármacos y el inicio de los mismos. Los exámenes de laboratorio se dividen en los tomados de manera temprana a la reacción alérgica (para determinar si hay un mecanismo alérgico involucrado) y los exámenes que se realizan semanas posteriores al evento que incluyen pruebas cutáneas, IgE específica y test de activación de basófilo (para determinar el fármaco responsable).

El test de provocación con bloqueadores neuromusculares no está aceptado, por lo que se deben llevar a cabo otros métodos como alternativa diagnóstica.⁴

Pruebas cutáneas. Las pruebas cutáneas e intradérmicas de lectura inmediata, son los métodos más comunes utilizados para el abordaje diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad inmediata. Las reacciones inmediatas se leen en los primeros 15-20 minutos. En un paciente que ha tenido una reacción inmediata a anestésicos no deben de ser antes de seis semanas posterior a la reacción, ya que la mayor parte de los anticuerpos

IgE se consumen durante el evento alérgico, esto puede incrementar el riesgo de encontrar falsos positivos. Siempre se incluye un control positivo con histamina y un negativo con solución fisiológica. Una roncha de por lo menos 3 mm mayor que el control negativo se toma generalmente como positiva después de 20 minutos. Cuando el *prick test* es negativo, se usa una dilución 1:10 del fármaco para prueba intradérmica (*Cuadro II*), inyectando de 0.02-0.05 mL de la solución en la dermis para producir una ampolla de 4 mm. Dando por positiva una roncha mayor de 8 mm.

IgE específica. El fármaco o hapteno se une a una fase sólida, se incuba en el suero del paciente y se detecta la IgE unida con una IgE marcada con un radioisótopo por ELISA o fluorescencia.⁵

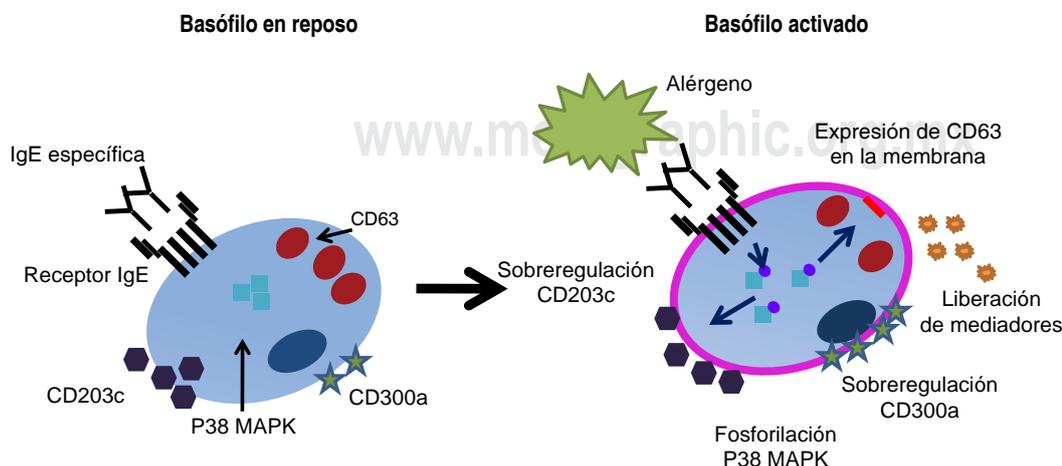
Prueba de activación de basófilo. Se usa para cuantificar el cambio de expresión en los marcadores de activación de basófilo (CD63 y CD203c) después de retarlos con un alérgeno específico (*Figura 3*). Se ha demostrado que al ser utilizado como apoyo para el diagnóstico, tiene una especificidad de hasta el 90%, lo cual lo sitúa como un método confiable de diagnóstico, superior a otros, útil como complemento de las pruebas cutáneas para identificar los anestésicos involucrados en las reacciones inmediatas, reacciones cruzadas entre estos fármacos, como alternativa para confirmar el diagnóstico en caso de pruebas cutáneas difíciles de interpretar o negativas.⁶

Cuadro II. Concentración de fármacos para prueba intradérmica.

Fármaco	Concentración		Concentración intradérmica dilución	Concentración máxima (mg/mL)
	sin diluir (mg/mL)	Prick test (mg/mL)		
Propofol	10	10	1/10	1
Fentanil	0.05	0.05	1/10	0.005
Lidocaína		Sin diluir	1/10	
Vecuronio	4	4	1/10	0.4
Cistracurio	2	2	1/100	0.02

CONCLUSIÓN

Todo paciente con historia de una reacción de hipersensibilidad tipo I relacionada con la inducción anestésica, debe ser enviado a valoración por el Servicio de Alergia para realizar el diagnóstico causal definitivo y tomar las medidas necesarias para evitar un nuevo evento fatal. Aunque se ha descrito en la literatura hasta un 97% (90-



(Modificado de *Exp Rev Clin Immunol* 2011; 7: 349-355)

Figura 3.

Modelo de activación de un basófilo.

97%) de concordancia entre los resultados de *prick test* e intradérmica, tener un resultado de pruebas cutáneas (*prick* e intradérmicas) negativas, no descartan alergia a estos fármacos y la prueba de activación de basófilo debe ser realizada como complemento diagnóstico en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baldo BA, Pham NH. *Drug allergy. Clinical aspects, diagnosis, mechanisms, structure-activity relationships*. Dordrecht, London: Springer; 2013. doi: 10.1007/978-1-4614-7261-2.
2. Kannan JA, Bernstein JA. Perioperative anaphylaxis: diagnosis, evaluation, and management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015; 35 (2): 321-334.
3. Volcheck GW, Mertes PM. Local and general anesthetics immediate hypersensitivity reactions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014; 34 (3): 525-546, viii.
4. Mertes PM, Demoly P, Malinovsky JM. Hypersensitivity reactions in the anesthesia setting/allergic reactions to anesthetics. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12 (4): 361-368.
5. Mertes PM, Alla F, Trechot P et al. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128 (2): 366-373.
6. Mertes PM, Tajima K, Regnier-Kimmoun MA et al. Perioperative anaphylaxis. *Med Clin North Am*. 2010; 94 (4): 761-789, xi.

Dirección para correspondencia:
Dr. Gerardo T López-Pérez
Av. Canal de Miramontes 2044,
Col. Educación, 04400,
Coyoacán, Ciudad de México.