



Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Reporte de caso

Reincidencia intraoperatoria de probable reacción alérgica al remifentanilo. Informe de caso

Fernando Aguilera-Castro*

Anestesiólogo, profesor asociado, director del Posgrado de Anestesiología, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Hospital Simón Bolívar, Bogotá, D.C., Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de junio de 2015

Aceptado el 6 de abril de 2016

On-line el 30 de mayo de 2016

Palabras clave:

Anafilaxia

Anestesia balanceada

Hipersensibilidad a las drogas

Analgésicos opioides

Anestesia general

RESUMEN

Introducción: La aparición de anafilaxia intraoperatoria es rara, pero amenaza la vida de los pacientes. Los opioides son los agentes que menos producen reacciones alérgicas en anestesia, entre ellos el remifentanilo. La reincidencia de la reacción anafiláctica al continuar la infusión de remifentanilo hace particularmente sospechoso este agente como causante de la reacción.

Descripción del caso: Se presenta el caso de una reacción anafiláctica durante anestesia balanceada en una paciente de 19 años. Al inicio del acto quirúrgico la paciente presenta hipotensión refractaria y eritema generalizado, que responde al manejo con vasopresores, antihistamínicos y suspensión de los anestésicos. Posteriormente se requiere aumentar la profundidad de la anestesia, por lo cual se reinicia infusión de remifentanilo y la reacción anafiláctica reaparece.

Conclusión: Cualquier medicamento o posible alérgeno al cual sea expuesto un paciente en el perioperatorio puede ocasionar anafilaxia; los medicamentos más involucrados son los bloqueantes neuromusculares (BNM). El 80% de los eventos de hipersensibilidad a medicamentos no es de origen inmunológico; la única manera de confirmar una anafilaxia es mediante pruebas biológicas y pruebas cutáneas realizadas en una unidad especializada en alergia y anestesia. Este caso no pudo confirmarse debido a que en Colombia no existe este recurso técnico y biológico específico.

© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Véase contenido relacionado en DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcae.2016.05.001>.

* Autor para correspondencia. Cra. 7 N.º 165 - 06 Hospital Simón Bolívar, Bogotá D.C., Colombia.

Correo electrónico: ofaguilerac@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2016.04.007>

0120-3347/© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Intraoperative recurrence of probable allergic reaction to remifentanyl. Case report

A B S T R A C T

Keywords:

Anaphylaxis
Balanced anesthesia
Drug hypersensitivity
Analgesics, opioid
Anesthesia, general

Introduction: Although rare, intraoperative anaphylaxis may be life-threatening. Opioids, including remifentanyl, have the lowest rates of association with allergic reactions during anaesthesia. Recurrence of anaphylactic reaction after continuation of a remifentanyl infusion creates the suspicion of a causal relationship between this agent and the reaction.

Case description: Case presentation of anaphylactic reaction during balanced anaesthesia in a 19 year-old female patient. At the start of the surgical procedure, the patient developed refractory hypotension and generalized erythema, which responded to vasopressors, anti-histamines and the discontinuation of the anaesthetic agents. The remifentanyl infusion was reinitiated later in response to the need of increasing the depth of the anaesthesia, and the anaphylactic reaction recurred.

Conclusion: Any medication or potential allergen to which a patient is exposed during the perioperative period may cause anaphylaxis; the usual culprits are neuromuscular blocking agents (NMBA). In 80% of cases of hypersensitivity to medications, the origin is not immunological; the only way to confirm anaphylaxis is by means of biological and skin testing performed in a unit specializing in allergy and anaesthesia. In this case, confirmation was not possible because, in Colombia, the specific technological and biological resources are lacking.

© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La anafilaxia durante anestesia es un evento raro, pero puede amenazar la vida de un paciente. Es la forma más grave de una reacción adversa a medicamentos, sangre o látex¹. El número de medicamentos y potenciales alérgenos a los cuales se exponen los pacientes durante el perioperatorio varía entre 7 y 9²⁻⁴. La incidencia de anafilaxia en anestesia cambia según los diferentes reportes; en Dinamarca está entre 1:10.000 y 1:20.000⁴, en EE.UU. entre 1:13.000 y 1:20.000⁵, y en Polonia entre 1:6.000 y 1:20.000⁶. Su verdadera incidencia y morbimortalidad están pobremente definidas⁷, pues los anestesiólogos raramente pueden identificar la causa de una reacción alérgica durante anestesia.

La falta de reportes e información acerca de la anafilaxia durante anestesia se debe primordialmente a que sus síntomas pueden ser similares a efectos secundarios de los anestésicos, y a que la respuesta a diferentes antígenos es distinta en diferentes escenarios clínicos y depende de la exposición previa al antígeno; la liberación de histamina por los barbitúricos y los opioides es frecuente, y puede desencadenar reacciones no inmunológicas similares a la anafilaxia.

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE o reacción alérgica tipo I, en individuos previamente expuestos a un medicamento. Los pacientes que presentan una reacción alérgica a medicamentos en su primera exposición a la anestesia, por lo general, presentan reacciones de hipersensibilidad no alérgicas⁶.

La Academia Europea de Alergología e Inmunología (EAACI) define como anafilaxis toda reacción severa y sistémica que amenace la vida, causada por hipersensibilidad alérgica y

no alérgica. El término «alérgica» debe ser usado cuando las reacciones son mediadas por IgE o complejos inmunes, y la no alérgica corresponde a la que no es mediada inmunológicamente⁶.

En anestesia los principales agentes que pueden producir reacciones de hipersensibilidad son: bloqueantes neuromusculares (BNM) (62%); látex (16,5%); anestésicos i.v. (7,4%); antibióticos (4,7%); coloides (3,6%) y opioides (1,9%)⁸. Las reacciones alérgicas a la morfina, codeína, fentanilo, remifentanyl y derivados opioides son excepcionales; ellos liberan histamina directamente sin que se genere una reacción alérgica como tal⁹.

Solo entre el 6 y el 10% de las reacciones adversas a medicamentos son mediadas inmunológicamente, y el 80% del total de reacciones adversas a drogas (RAD) son efectos secundarios dependientes de toxicidad, sobredosis y efectos colaterales¹. En Colombia no existe un centro de referencia para pacientes en quienes se sospeche una reacción anafiláctica durante anestesia, por lo consiguiente, se debe recurrir al uso de los algoritmos de causalidad como el de Naranjo (OMS)¹⁰ o de la FDA.

Reporte del caso

Se trata de una mujer de 19 años, procedente de Tunja, que ingresa al hospital para cirugía programada de cierre de ileostomía y colocación de malla abdominal.

Antecedentes: artrotomía de cadera en la infancia, secuelas de poliomyelitis, laparotomía 2 años antes por peritonitis secundaria a apendicitis perforada, durante la cual le

realizaron hemicolectomía e ileostomía. Recibió 2 anestésicas generales previas sin complicaciones. Alérgica a la dipirona.

Examen físico: paciente alerta, orientada, buenas condiciones generales. Presión arterial (PA) 110/60 mm de Hg, frecuencia cardíaca (FC) 68 latidos/min, frecuencia respiratoria 17/min, peso 71 kg. Cardiopulmonar normal. Mallampati I. Abdomen bolsa de colostomía y gran eventración de la pared abdominal. Atrofia muscular de MMII secundaria a poliomyelitis infantil.

Paraclínicos: hemoglobina 15,8 g/dl, hematocrito 45%, con fórmula diferencial normal, sin eosinofilia y el INR normal.

Monitorización: visoscopio en DII, oximetría de pulso, presión arterial no invasiva y capnografía. Acceso venoso periférico con catéter 18 en miembro superior derecho.

Inducción: midazolam 1 mg, fentanyl 150 µg, propofol 120 mg, vecuronio 4 mg. Intubación endotraqueal fácil sin complicaciones, tubo N.º 7, ventilación mecánica controlada por volumen. Se inició infusión de remifentanilo a 0,2 µg/kg/min y sevoflurano al 1% (7:50 am). Después de la inducción se aplicó dexametasona 8 mg, ranitidina 50 mg y metoclopropamida 10 mg. Signos vitales iniciales: presión arterial 130/80 mm de Hg, frecuencia cardíaca 85 latidos/min y saturación 98%. Cinco minutos después de iniciada la anestesia (7:55 am) la presión arterial cayó a 90/60 mm de Hg y la frecuencia cardíaca a 60 latidos/min; se continuó infusión de lactato de Ringer 100 ml/h.

El procedimiento quirúrgico se inició a las 8:00 am; la PA continuó con cifras bajas; 15 min después (8:20 am) continuaba hipotensa, con PA 70/50. Se aplicó bolo de 500 ml de cristaloides y etilefrina 3 mg. A pesar de las dosis repetidas de etilefrina—hasta completar 15 mg—no se obtuvo respuesta, y se canalizó otra vena periférica. A las 8:50 am se canalizó la vena yugular externa con aguja del calibre 16. En este momento se observó un eritema generalizado en los miembros superiores, tórax, dorso y cuello. Al sospechar reacción anafiláctica, se suspendió el remifentanilo y el sevoflurano; se aplicó 100 mg de hidrocortisona y se inició dopamina a 5 µg/kg/min. A las 9:20 am se cambió el goteo de dopamina por noradrenalina 0,1 µg/kg/min. La paciente recuperó las cifras de presión y desapareció el eritema generalizado a las 10 am.

A las 10:15 am la paciente presentó signos de superficialidad anestésica, por consiguiente se aplicaron 50 mg de ketamina y 100 mg de tramadol. Al reiniciarse el goteo de remifentanilo 0,16 µg/kg/min (10:25 am) la paciente presentó de nuevo eritema generalizado e hipotensión de 63/32 y FC 45/min. Se suspendió nuevamente el remifentanilo, se aumentó la infusión de noradrenalina a 0,2 µg/kg/min y los líquidos parenterales a 500 ml/h. Una vez la paciente recuperó la PA se aplicó clemastina 2 mg i.v. y sevoflurano al 3%. La paciente no presentó desaturación ni broncoespasmo.

Terminado el procedimiento (11:45 am) se extubó y se pasó a la unidad de recuperación postanestésica con el goteo de norepinefrina. Permaneció 3 h en recuperación y se envió al piso sin soporte inotrópico. Después de 12 días de hospitalización salió del hospital sin haber presentado otros signos sugestivos de alergia.

En este caso se utilizó el algoritmo de Naranjo (OMS)¹⁰ para evaluar la causalidad de reacción alérgica al remifentanilo, obteniendo un puntaje de 6, categoría que se interpretó como probable.

Discusión

El remifentanilo es actualmente el opioide más utilizado en anestesia como parte de la anestesia general balanceada. Dong et al.¹¹, del Grupo de Estudios de Reacciones Alérgicas Perianestésicas de Francia (GERAP), en su novena investigación, entre 2005 y 2007 reportan un solo caso de reacción alérgica al remifentanilo entre 786 casos de anafilaxia.

En el caso que se reporta hay 2 factores del algoritmo de Naranjo que hacen probable la reacción adversa al remifentanilo: la aparición de síntomas al administrar el fármaco y la reaparición inmediata cuando se volvió a administrar.

Desde 1980 se han reportado 4.800 casos de anafilaxia perioperatoria en Francia y Dinamarca, documentados por pruebas con material biológico y pruebas cutáneas^{12,13}.

La secuencia para confirmar una reacción anafiláctica durante anestesia se basa en la historia clínica, la cronología de los eventos, los resultados de las pruebas con material biológico y, finalmente, las pruebas cutáneas. Las pruebas biológicas son la medición de triptasa e histamina en la sangre. Niveles mayores de 10 µg/l de triptasa en sangre son sugestivos de reacciones alérgicas, y niveles elevados de histamina en plasma y de metilhistamina en orina confirman una excesiva liberación de esta sustancia in vivo. Dewachter et al.¹⁴ se refieren a 3 evidencias en el diagnóstico: a) la presunción, que se basa en la clínica, b) los niveles de histamina y triptasa plasmática, que se deben medir antes de las 48 h y que para muchos no necesariamente confirman el diagnóstico, y c) las pruebas cutáneas que se hacen entre 4 y 6 semanas después de la reacción. La concentración de remifentanilo, normalmente no reactiva, durante pruebas cutáneas es de 0,05 mg/ml¹⁵. Las fenilpiperidinas son los opioides que más han sido involucrados en reacciones anafilácticas¹⁶. En el caso que presentamos alcanzamos solo el primer paso en el diagnóstico.

Krøigaard et al.⁴, del centro danés de alergia y anestesia, entre 1999 y el 2003, de 108 pacientes estudiados retrospectivamente, en quienes se diagnosticó clínicamente reacción anafiláctica perioperatoria, 67 tenían un agente considerado como responsable, y en 44 no se tenía indicio. Los casos clasificados como más graves, grado III de la clasificación de Ring y Messmer¹⁷, eran los que tenían un agente sospechoso de la reacción. En 49 de los 67 casos en los cuales se sospechaba el agente causante no se pudo confirmar con las pruebas, y en solo 5 de ellos (7,5%) se confirmó el diagnóstico. Este estudio desestima el valor de las pruebas biológicas y cutáneas para confirmar el agente causante de una anafilaxia.

Leysen et al.¹⁸, en una investigación llevada a cabo durante 10 años en Bélgica, reportaron 344 pacientes que presentaron anafilaxia durante anestesia y fueron referidos a un centro especializado de alergia y anestesia; el 72% de los casos fueron mediados por IgE y no se encontraron casos relacionados con opioides.

Baldo y Pham¹⁹ consideran que las reacciones adversas a los opioides, más que debidas a liberación de histamina, son reacciones anafilactoides con predominio de signos cutáneos más que pulmonares, y que la hipotensión, cuando se presenta, es probablemente debida a reacciones anafilácticas. El cuadro clínico de nuestra paciente coincide con este cuadro clínico.

Aun cuando muchos autores se inclinan por considerar que las reacciones a los opioides son debidas a degranulación directa de los mastocitos sin presencia de anticuerpos específicos IgE, algunos estudios han demostrado liberación cutánea de histamina en las células mastoides, después de la estimulación con morfina de células mastoides de otros tejidos como el pulmón, el corazón y el tracto gastrointestinal, y también de los basófilos. Los opioides sintéticos como el fentanilo, alfentanilo y remifentanilo muy raramente son asociados con anafilaxia; ellos no liberan histamina directamente, el mecanismo se cree que es debido a IgE y la reacción puede ser investigada por pruebas cutáneas²⁰.

La no confirmación del posible agente causante es común en reacciones alérgicas perioperatorias. La historia de alergia a la dipirona refuerza la probabilidad de anafilaxia, pues el haber recibido diclofenaco en la postinducción podría soportar la ocurrencia de una reacción cruzada entre AINES²¹.

Igualmente, los BNM con amonio cuaternario en su estructura están relacionados con la ocurrencia de hipersensibilidad alérgica y cruzada, siendo los medicamentos que más anafilaxia producen¹⁴. El vecuronio es responsable del 28,8% de las reacciones alérgicas de los BNM, y en este caso la paciente también lo recibió.

Todo paciente con sospecha de reacciones alérgicas graves durante anestesia debe ser estudiado para determinar la posibilidad de reacciones dependientes de IgE, y es responsabilidad del anesthesiologo asegurarse que el paciente sea referido a un centro de alergia y anestesia²².

Los criterios para referir a un paciente a un centro especializado son: paro cardíaco inexplicable durante anestesia, hipotensión inexplicable e inesperada (disminución de la PA media mayor a 30 mm de Hg que requiere tratamiento agudo), broncoespasmo severo inexplicable y con desaturación, rash cutáneo generalizado o urticaria importante, y angioedema¹⁴.

Aun cuando no hay acuerdo general sobre la utilidad definitiva de las pruebas cutáneas y biológicas en el diagnóstico de la anafilaxia, es ideal poder hacerlas por cuanto ya hay antecedentes de responsabilidad medicolegal cuando se presenta este evento adverso y no es investigado adecuadamente²³.

Conclusiones

Existe la probabilidad, por la presentación clínica del evento, de que haya ocurrido una reacción anafiláctica al remifentanilo; dada su extraña ocurrencia y la falta de pruebas biológicas y test cutáneos no fue posible su confirmación. No hay consenso en la literatura respecto al verdadero valor de las pruebas biológicas y cutáneas; se hace necesario crear una unidad especializada en alergia y anestesia en nuestro país, para poder obtener datos epidemiológicos y confirmación de anafilaxia perioperatoria, más aun existiendo jurisprudencia que avala estos procedimientos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

REFERENCIAS

1. Levy JD. Anaphylaxis and adverse drugs reactions. ASA 56th Annual Refresher Course Lectures, Atlanta Georgia. 2005;56:405.
2. Anderson JA. Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA*. 1992;268:2845-57.
3. Dybendal T, Guttoimse AB, Elsayed S, Askeland B, Harboe T, Florvaag E. Screening for mast cell tryptase and serum IgE antibodies in 18 patients with anaphylactic shock during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:1211-8.
4. Krøigaard M, Garvey LH, Menne T, Husum B. Allergic reactions in anaesthesia: Are suspected cause confirmed on subsequent testing? *Br J Anaesth*. 2005;95:468-71.
5. Allergic reactions. Baughman VL, Golembiewski JA, Gonzalez JP, Alvarez W, editores. *Anesthesiology and critical Care Drug Handbook*. 9th ed. Lexi-Comp; 2010. p. 1508-10.
6. Michalska-Krzanowska G. Anaphylactic reactions during anaesthesia and perioperative period. *Anesthesiol Intensive Ther*. 2012;44:104-11.
7. Harper NJN, Dyon T, Dugue P, Edgar DM, Fay A, Gooi HC, et al., Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland (AAGBI). Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia*. 2009;64:199-211.
8. Laxenaire MD, Mertes PM, GERAP. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of two year survey in France. *Anesthesiology*. 2002;96:1083-9.
9. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergy and anaphylaxis in anaesthesia. *Minerva Anesthesiol*. 2004;70:285-91.
10. Holloway K, Green T. Comités de farmacoterapia. Guía práctica. OMS, 2003; Anexo 5.3:77.
11. Dong AW, Mertes PM, Petitpain N, Hasdenteufel F, Malinovsky JM, GERAP. Hypersensitivity reactions during anaesthesia. Results from the ninth French Survey. (2005-2007). *Minerva Anesthesiol*. 2012;78:868-78.
12. Fisher MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anaesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1993;12:97-104.
13. Benett MS, Anderson LK, McMillan JC, Ebertz JM, Hanifin JM, Hirshman CA. Anaphylactic reactions during anaesthesia associated with positive intradermal skin test for fentanyl. *Can Anaesth Soc J*. 1986;33:75-8.

14. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW. Anaphylaxis and anesthesia. *Anesthesiology*. 2009;111:1141-50.
15. Dewachter P, Mouton-Faivre C. What investigation after an anaphylactic reaction during anesthesia? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21:363-8.
16. French Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Abbreviated text. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2002;21 Suppl. 1:7-23.
17. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*. 1977;1:466-9.
18. Leysen J, de Witte L, Bridts CH, Ebo DG. Anaphylaxis during general anaesthesia. A 10 year survey at the University Hospital of Antwerp. *P Belg Roy Acad Med*. 2013;2:88-100.
19. Baldo BA, Pham NH. Histamine releasing and allergenic properties of opioid analgesic drugs. Resolving the two. *Anesth Intensive Care*. 2012;40:216-35.
20. Nel L, Eren E. Peri-operative anaphylaxis. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71:647-58.
21. Kowalski ML, Stevenson DD. Classification of reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2013;33:135-45.
22. NICE clinical guideline 183. Drug allergy. Diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people. September 2014 Recommendation 33:141.
23. Tamayo E, Álvarez FJ, Rodríguez G, Gómez Herreras JI, Castrodeza J. Prevalence of prick test to anaesthetic drugs in the surgical population. *Allergy*. 2006;61:952-3.