

Chlorhexidine anaphylaxis in a perioperative context: diagnosis and management

Anafilaxia por clorhexidina en un contexto perioperatorio: diagnóstico y manejo

Ana Calle,¹ Liliana Guevara-Saldaña,¹ Ricardo Cardona¹

Abstract

Background: During surgery, the patient is exposed to multiple medications and molecules that can be associated with the development hypersensitivity, which makes it difficult to detect the causative agent of a perioperative reaction and makes it necessary to perform allergy tests.

Case report: 53-year-old man who after a right knee arthroscopy was administered intravenous ketorolac; at 12 minutes, a pruriginous rash appeared on the chest, abdomen and limbs; infusion of the drug was immediately stopped and 100 mg intravenous hydrocortisone were administered. At 15 minutes, the patient experienced bilateral angioedema of the eyelids and a sensation of breathlessness, and oxygen was therefore administered, as well as 2 mg intravenous clemastine, 5 mg intravenous ranitidine and 20 µg subcutaneous adrenaline. Epidermal tests with 0.5 % chlorhexidine and serum chlorhexidine-specific immunoglobulin E (IgE) were performed, both with positive results. The patient recovered without complications; at discharge, he was prescribed intramuscular etofenamate.

Conclusion: Perioperative anaphylaxis is a rare, but potentially fatal event. Proper identification of the drug or substance responsible for the reaction by using allergy tests decreases unnecessary pharmacological restrictions and avoids re-exposure.

Keywords: Chlorhexidine; Anaphylaxis; Perioperative care

Este artículo debe citarse como: Calle A, Guevara-Saldaña L, Cardona R. Anafilaxia por clorhexidina en un contexto perioperatorio: diagnóstico y manejo. Rev Alerg Mex. 2018;65(4):431-436

ORCID

Ana Calle, 0000-0003-1126-0628; Liliana Guevara-Saldaña, 0000-0002-9558-3952;

Ricardo Cardona, 0000-0002-7428-2413

¹Universidad de Antioquia, Grupo de Alergología Clínica y Experimental, Medellín, Colombia

Correspondencia: Ricardo Cardona. gacesiger@gmail.com

Recibido: 2018-01-16

Aceptado: 2018-04-24

DOI: 10.29262/ram.v65i4.347



Resumen

Antecedentes: Durante una cirugía, el paciente está expuesto a múltiples medicamentos y moléculas que pueden asociarse con el desarrollo de hipersensibilidad, lo que dificulta la detección del agente causal de la reacción perioperatoria y hace necesaria la realización de pruebas guiadas por alergología.

Reporte de caso: Hombre de 53 años quien posterior a una artroscopia de rodilla derecha se le administró ketorolaco endovenoso; a los 12 minutos se inició brote cutáneo pruriginoso en tórax, abdomen y extremidades; de inmediato se suspendió la infusión del medicamento y se administraron 100 mg de hidrocortisona intravenosa. A los 15 minutos presentó angioedema bilateral de párpados y sensación de disnea, por lo cual se aplicó oxígeno, 2 mg de clemastina intravenosa, 50 mg de ranitidina intravenosa y 20 µg de adrenalina subcutánea. Se realizó prueba epidérmica con clorhexidina a 0.5 % e inmunoglobulina E sérica específica para clorhexidina, ambas con resultados positivos. El paciente se recuperó sin complicaciones; al egreso se le prescribió etofenamato intramuscular.

Conclusión: La anafilaxia perioperatoria es rara, pero potencialmente fatal. La identificación apropiada del medicamento o sustancia responsable de la reacción por medio de pruebas alérgicas disminuye las restricciones farmacológicas innecesarias y evita la reexposición.

Palabras clave: Clorhexidina; Anafilaxia; Cuidados perioperatorio

Abreviaturas y siglas

AINE, antiinflamatorio no esteroideo
COX, ciclooxigenasa

IgE, inmunoglobulina E

Antecedentes

Durante una cirugía, el paciente está expuesto a múltiples medicamentos y moléculas como el látex, medios de contraste y tintes, entre otros, que pueden asociarse con el desarrollo de una reacción de hipersensibilidad como la anafilaxia en pacientes genéticamente susceptibles, lo que dificulta la detección del agente causal de la reacción perioperatoria. Además, debido a los efectos propios de los medicamentos anestésicos, algunos signos y síntomas pueden estar ausentes o ser difíciles de identificar. La anafilaxia perioperatoria se considera un reto diagnóstico que puede traducirse en retrasos en el tratamiento agudo y aumento de la mortalidad.

Reporte de caso

Hombre de 53 años, quien fue sometido a artroscopia de rodilla derecha bajo anestesia general; durante el periodo de recuperación se le administró ketorolaco endovenoso. En la historia clínica se registró que a los 12 minutos el paciente inició con brote cutáneo

pruriginoso en tórax, abdomen y extremidades, por lo que de inmediato se suspendió la infusión del medicamento y se inició tratamiento con 100 mg de hidrocortisona intravenosa. A los 15 minutos se presentó angioedema bilateral de párpados y sensación de disnea, por lo cual se proporcionó oxígeno, 2 mg de clemastina intravenosa, 50 mg de ranitidina intravenosa y 20 µg de adrenalina subcutánea; al diluirla se administró una dosis total de 10 µg subcutáneos. El paciente se recuperó sin complicaciones, no requirió hospitalización y al egreso se le prescribió etofenamato intramuscular.

El paciente fue valorado en la unidad de alergología clínica, donde al indagar sobre antecedentes de reacciones con medicamentos se informó que había tolerado diferentes grupos de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) sin reacciones, además comentó que previamente había utilizado clorhexidina tópica para infección ungueal; presentó lesiones urticariformes generalizadas pruriginosas a los minutos de la aplicación local del antiséptico.

Se realizó prueba epidérmica con clorhexidina a 0.5 %: a los 15 minutos se formó habón de 11 mm, con histamina como control positivo de 8 mm (figura 1); la inmunoglobulina E (IgE) sérica específica para clorhexidina fue de 1.38 kU/L (clase 2 por ImmunoCap).

Discusión

La clorhexidina se introdujo en el mercado en 1954, actualmente está disponible en concentraciones de 0.05 a 4 %. Es un antiséptico y desinfectante tópico ampliamente utilizado en el escenario médico y quirúrgico debido a que su efectividad para prevenir las infecciones del sitio quirúrgico es mayor comparada con los productos yodados, como se ha demostrado en varios estudios.^{1,2}

La clorhexidina pertenece a la familia de las biguanidas, tiene una estructura simétrica con dos cadenas de cloroguanidas, que se comportan como dos epítomos idénticos (figura 2), estas se unen directamente a la IgE, lo que resulta en la activación sistémica de los mastocitos con posterior liberación de mediadores proinflamatorios. No induce la liberación directa de histamina por el mastocito ni tampoco activa el complemento.^{1,2}

Las reacciones alérgicas van desde la urticaria hasta la anafilaxia, esta última se ha reportado con la aplicación tópica (cutánea, oftálmica, uretral) y



Figura 1. Prueba de punción cutánea positiva para clorhexidina a 0.5 %.

como cubrimiento de los catéteres venosos centrales. Ocurre con mayor frecuencia en hombres y con una edad media de presentación a los 58 años, estos pacientes rara vez tienen antecedentes de atopia, a diferencia de los pacientes con hipersensibilidad al látex. Las pruebas cutáneas con clorhexidina son predictivas de sensibilidad alérgica a la clorhexidina y se correlaciona con la IgE sérica específica.^{1,2}

La incidencia de las reacciones anafilácticas durante la anestesia varía entre países, en un rango de un caso por cada 10 000 a 20 000 procedimientos. Puede ocurrir en cualquier momento durante la anestesia y progresar de forma lenta o rápida y en diversos grados de severidad. La ruta de administración y la naturaleza del alérgeno afectan el curso clínico de la reacción; 90 % de las cuales ocurre durante la inducción de la anestesia ya que los medicamentos que con mayor frecuencia se relacionan son los relajantes neuromusculares que se administran durante este periodo. Las reacciones pueden ocurrir durante el intraoperatorio y el periodo de recuperación con exposición tópica al látex o desinfectantes, aunque las reacciones con estos agentes tienden a tener un inicio más tardío.^{3,4,5,6}

La triptasa es una serinproteasa contenida en los gránulos secretorios del mastocito, casi ausente en otras células, por lo cual se usa como marcador de la activación sistémica de los mastocitos. Tiene una vida media de 120 minutos y los niveles retornan a los basales en 24 horas; en la anafilaxia, los niveles de triptasa sérica aumentan entre los 15 y 30 minutos del inicio de los síntomas y alcanza su pico máximo de los 60 a 120 minutos, retornado a los valores basales entre las 12 y 24 horas. Durante la anafilaxia se recomienda la evaluación de la triptasa en tres momentos: de los 15 a 30 minutos del inicio de los síntomas, una a dos horas del inicio del evento y luego a las 24 horas, lo cual aumenta la sensibilidad de la prueba y permite realizar diagnóstico diferencial con otras enfermedades como la mastocitosis sistémica, que se caracteriza por presentar niveles persistentemente elevados de triptasa.^{5,6,7}

La anafilaxia es una emergencia médica que amenaza la vida y requiere una intervención rápida y oportuna. La primera línea de tratamiento es la adrenalina, la cual tiene efectos cronotrópicos e inotrópicos (aumentan la tasa y fuerza de las contracciones cardíacas), induce broncodilatación y disminuye la liberación de mediadores proinflamatorios,

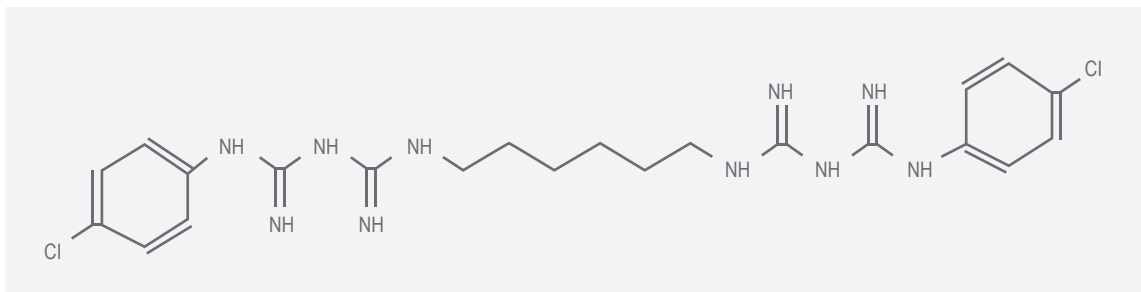


Figura 2. Estructura química de clorhexidina.

con el objetivo de prevenir y mejorar el edema de la vía aérea, la hipotensión y el choque.^{4,7,8,9,10} Debe ser administrada por vía intramuscular en el tercio medio de la cara anterolateral del muslo o por vía intravenosa (figura 3). Se debe evitar la administración subcutánea, ya que el efecto vasoconstrictor en el tejido subcutáneo retrasa su absorción y el inicio de acción. Idealmente se debe evitar diluciones, ya que derivan en errores en la dosis administrada.^{3,4,7,8,9}

De forma concomitante se recomienda remover el desencadenante de la reacción, controlar la vía

aérea, administrar líquidos endovenosos y el tratamiento de segunda línea, que incluye antihistamínicos, glucocorticoides, agonistas beta2-adrenérgicos y soporte vasopresor en caso de ser necesario. Ninguna de estas medidas reemplaza la administración temprana de adrenalina.

Los AINE comparten un mecanismo farmacológico común mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) 1, algunos se consideran inhibidores selectivos o preferenciales según el grado de inhibición de la COX-1, la cual lleva a

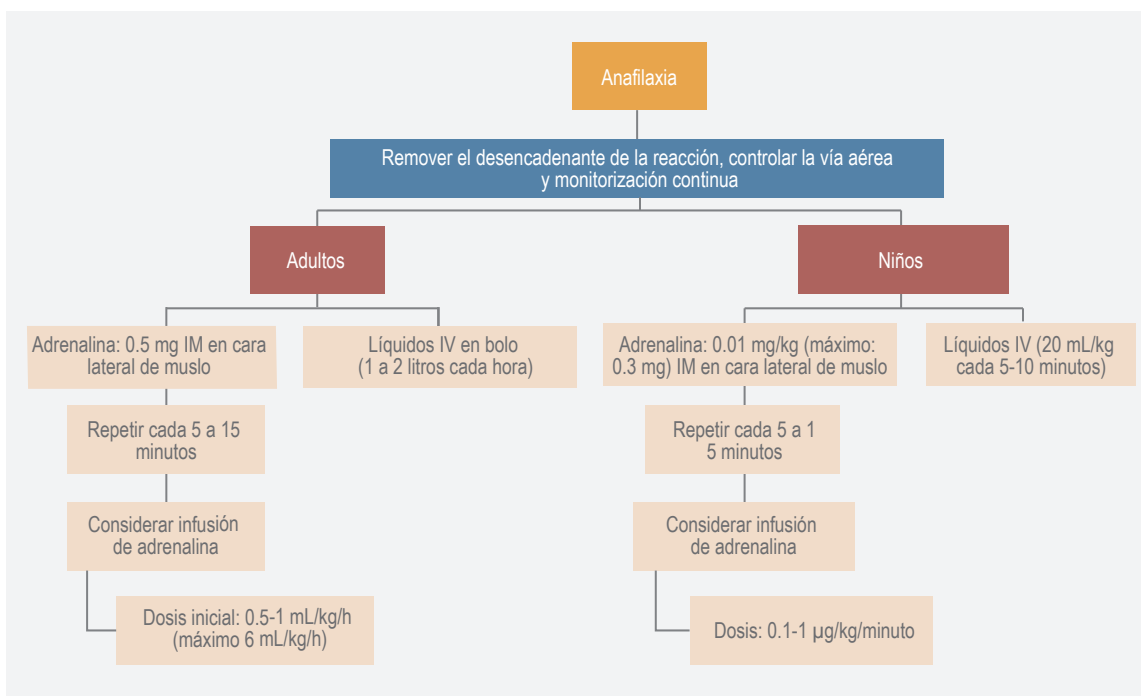


Figura 3. Tratamiento de la anafilaxia según la severidad de la reacción perianestésica.

IM = intramuscular, IV = intravenoso.

metabolismo alterado del ácido araquidónico y disminución de la producción de prostaglandinas y tromboxanos, lo que activa la vía de la lipooxigenasa, permitiendo un viraje hacia la producción de cisteinil leucotrienos. En general, los AINE que inhiben la COX-1 tienen reactividad cruzada con ácido acetilsalicílico. La mayoría de las reacciones no son mediadas por inmunoglobulina (Ig) E y se deben a la alteración en el metabolismo del fármaco secundarias a la inhibición de la COX-1. La anafilaxia IgE mediada es más rara y en general ocurre a un único AINE.¹¹

Conclusiones

La anafilaxia perioperatoria es un evento raro, pero potencialmente fatal, que requiere alta sospecha clínica debido a que los signos y síntomas pueden ser difíciles de identificar en pacientes bajo los efectos de fármacos anestésicos. Debido a que diferentes medicamentos pueden estar asociados con la reacción, es importante conocer la sustancia implicada para garantizar una alternativa terapéutica segura y la evitación, ya que la reexposición podría ser mortal.

Una historia clínica completa preoperatoria con el registro de antecedentes de reacciones adversas a medicamentos permite evitar sustancias que pueden poner en riesgo la vida del paciente, además, es importante el registro de los síntomas y signos que presenta el paciente durante el episodio

de anafilaxia con la temporalidad de los medicamentos administrados o sustancias a las que ha sido expuesto, para lo cual resulta de utilidad el registro anestésico.

La identificación temprana de la anafilaxia permite el empleo de adrenalina, que no debe ser reemplazada por otro medicamento y se debe administrar a la dosis adecuada y por las rutas establecidas, para evitar complicaciones posteriores. Cuando se considere un posible medicamento sospechoso se debe recomendar evitarlo, al igual que las moléculas estructuralmente similares que puedan tener reactividad cruzada, hasta que se realicen los estudios alérgicos y se determine la causalidad para ofrecer alternativas terapéuticas.

La clorhexidina se comporta como un alérgeno capaz de desencadenar una reacción inmunológica mediada por IgE específica. Es posible que exista un subregistro de este medicamento como un factor etiológico de anafilaxia perioperatoria ya que es poco sospechado y, por ende, puede que no se realice una búsqueda activa del mismo. Una vez efectuado el diagnóstico se enfatiza en evitar la clorhexidina y otras moléculas similares con las que podría existir reactividad cruzada.

Finalmente, la toma de muestras para detección de triptasa en los tiempos previamente establecidos debe ser el principal objetivo del personal que atiende la emergencia, ya que permite establecer de forma segura el diagnóstico de anafilaxia.

Referencias

1. Odedra KM, Farooque S. Chlorhexidine: an unrecognised cause of anaphylaxis. *Postgrad Med J*. 2014;90(1070):709-714. DOI: 10.1136/postgradmedj-2013-132291.
2. Calogiuri GF, Trautmann A, Nettis E, Ferrannini A, Vacca A. Chlorhexidine hypersensitivity: a critical and updated review. *J Allergy Ther*. 2013;4(4):1-7. Disponible en: <https://www.omicsonline.org/chlorhexidine-hypersensitivity-a-critical-and-updated-review-2155-6121.1000141.php?aid=15433>
3. Mertes PM, Volcheck GW, Garvey LH, Takazawa T, Platt PR, Guttormsen AB, et al. Epidemiology of perioperative anaphylaxis. *Presse Medicale*. 2016;45(9):758-767. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.02.024
4. Dhami S, Sheikh A. Anaphylaxis: epidemiology, aetiology and relevance for the clinic. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(9):889-895. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1334552
5. Volcheck GW, Mertes PM. Local and general anesthetics immediate hypersensitivity reactions. *Immunology Allergy Clin North Am*. 2014;34(3):525-546. DOI: 10.1016/j.iac.2014.03.004
6. Michalska-Krzanowska G. Anaphylactic reactions during anaesthesia and the perioperative period. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2012;44(2):104-111. Disponible en: https://journals.viamedica.pl/anaesthesiology_intensivetherapy/article/view/19363/15432

7. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2011;21(6):442-453. DOI: <http://www.jiaci.org/issues/vol21issue6/2.pdf>
8. Simons FE, Sampson HA. anaphylaxis: unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1125-1131. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.09.014
9. Lee SE. Management of anaphylaxis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2017;50(6):1175-1184. DOI: 10.1016/j.otc.2017.08.013
10. Villalba M, Pómez A. Tratado alergología clínica. España: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica; 2007.
11. Walters KM, Woessner KM. An overview of nonsteroidal antiinflammatory drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(4):625-641. DOI: 10.1016/j.iac.2016.06.001