

## Respuesta cutánea a Diprivan® (propofol) e Intralipid® en pacientes alérgicos a huevo y leguminosas

M. T. Lizaso Bacaicoa, S. Acero Sáinz, M. J. Álvarez Puebla, M. D. Muro Leyún, B. E. García Figueroa, S. Echechipía Madoz y A. I. Tabar Purroy

*Sección de Alergología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona*

**Fundamento:** El propofol (2,6-diisopropilfenol) es un fármaco con propiedades sedativo-hipnóticas de uso habitual en la inducción y mantenimiento de la anestesia general. Es poco soluble en agua y se comercializa en forma de emulsión, el Diprivan®, cuyo vehículo, comercializado como tal como preparado para la alimentación parenteral (Intralipid®), contiene lecitinas de yema de huevo y soja. Se han descrito casos de reacciones anafilactoides con Diprivan®, en alguno de los cuales se ha demostrado la existencia de IgE específica contra el propofol, pero en ningún caso contra el vehículo del mismo, el Intralipid®. El objetivo del presente estudio fue comprobar si Intralipid® contiene restos proteicos de huevo y soja y estudiar la respuesta a Diprivan® e Intralipid® en pacientes alérgicos a estos alimentos. **Métodos:** Se determinó el contenido proteico de Intralipid® por espectrofotometría Rojo de Pirogalol. Se seleccionaron 25 pacientes alérgicos al huevo y a leguminosas, a los que se les realizó pruebas cutáneas en *prick* con huevo entero y sus fracciones, lecitina de soja, diversas leguminosas, Diprivan® (10 mg/ml) e Intralipid® (100 mg/ml) y en intradermoreacción con Diprivan® (1, 10 y 100 µg/ml) e Intralipid® en ID: (1, 10 y 100 mg/ml). **Resultados:** Se cuantificaron 750 y 1.460 mg/dl de proteínas en Intralipid® 10 y 20%, respectivamente. En todos los pacientes se obtuvo un resultado negativo en las pruebas cutáneas con Diprivan® e Intralipid®. **Conclusiones:** Se ha confirmado la existencia de restos proteicos de huevo y soja en el vehículo de Diprivan®. Sin embargo, no se han encontrado indicios de sensibilización a Diprivan® ni a Intralipid® en pacientes alérgicos al huevo y a leguminosas. El agente más probablemente responsable de reacciones de hipersensibilidad a Diprivan® sería el propofol y no su vehículo, el Intralipid®.

**PALABRAS CLAVE:** Alergia a huevo / Alergia a soja / Diprivan® / Intralipid® / Propofol.

## Cutaneous Response to Diprivan® (propofol) and Intralipid® in Patients with Leguminous and Egg Allergy

**Background:** Propofol (2,6-diisopropylphenol) is ordinarily used in the induction and maintenance of anesthesia due to its sedative-hypnotic properties. The commercially available preparation (Diprivan®) is formulated in an emulsion containing soybean and egg lecithines. This vehicle, Intralipid®, is commercialized to be used for parenteral nutrition. Several cases of anaphylactoid reactions to Diprivan® have been reported; in some of which specific IgE against propofol has been documented but never against the vehicle Intralipid®. The aim of this study was to determine whether Intralipid® contained egg and soybean protein remnants in patients with food allergy. **Methods:** The protein content of Intralipid® was measured by pirogalol red spectrophotometry. Twenty-five patients with leguminous and egg allergy were studied. They underwent skin prick testing with extracts of whole egg and its fractions, soybean lecithin, various leguminous extracts, Diprivan® (10 mg/ml) and Intralipid® (100 mg/ml), as well as intradermal reaction with Diprivan® (1, 10, and 100 µg/ml) and Intralipid® (1, 10, and 100 mg/ml). **Results:** A total of 750 and 1.460 mg/dl of proteins were quantified in Intralipid® (10 and 20%, respectively). In all patients, skin tests with Diprivan® and Intralipid® were negative. **Conclusions:** The presence of egg and soybean protein remnants in the vehicle of Diprivan® is confirmed. However, in patients with leguminous and egg allergy, signs of sensitization to Diprivan® or Intralipid® were not found. Propofol would be the most probable responsible agent for hypersensitivity reactions to Diprivan® rather than its vehicle Intralipid®.

**KEY WORDS:** Egg allergy / Soybean allergy / Diprivan® / Intralipid® / Propofol.

El propofol (2,6-diisopropilfenol) (fig. 1) es un fármaco de uso intravenoso, con propiedades sedativas e hipnóticas, de acción corta. Se usa de forma habitual en la inducción y mantenimiento de la anestesia general en adultos y niños mayores de tres años, en la sedación de pacientes que precisan ventilación asistida en las unidades de cuidados intensivos y en la sedación superficial para intervenciones quirúrgicas y técnicas diagnósticas<sup>1-3</sup>.

El propofol presenta una baja solubilidad en agua y originalmente se comercializó como una solución, cuyo vehículo era el Cremophor EL (aceite de ricino polioxiethylado). Sin embargo, se comprobó que este agente solubilizante era el responsable de múltiples reacciones anafilactoides que se producían cuando se utilizaba este anestésico, debido a su capacidad de inducir liberación inespecífica de histamina<sup>1, 2, 4</sup>. Por este motivo, se cambió su formulación y se comercializó en forma de emulsión, el Diprivan®, cuyo vehículo contiene un 1,2 % de fosfátido de huevo (lecitina de yema de huevo) altamente purificado, un 10 % de lecitina de soja, un 2,25 % de glicerol, hidróxido sódico y agua<sup>1, 2</sup>. Este vehículo se encuentra, asimismo, comercializado como tal bajo el nombre de Intralipid® 10 %, como preparado de uso intravenoso para la alimentación parenteral.

En un principio, se creía que la nueva formulación del propofol, el Diprivan®, no era alergénica y presentaba una baja capacidad de inducir liberación inespecífica de histamina; se consideró un fármaco seguro y se sugirió, incluso, su uso de elección en pacientes atópicos y alérgicos<sup>1, 2, 5, 6</sup>. Sin embargo, al poco tiempo de su comercialización comenzaron a comunicarse varios casos de reacciones anafilácticas, anafilactoides, eritemas y crisis de broncoespasmo con Diprivan®<sup>4-13</sup>. Se comprobó que la combinación de propofol y atracurio en la anestesia producía más frecuentemente casos de reacciones anafilactoides y de broncoespasmo, por liberación inespecífica de histamina<sup>11-13</sup>. Más raramente, se producían casos de verdaderas reacciones anafilácticas por Diprivan®<sup>3, 7-10</sup>.

Puesto que el vehículo del Diprivan® contiene lecitinas de huevo y soja y aunque según la casa comercial éstas están altamente purificadas, nos preguntamos si quizás no podrían contener algún resto proteico de huevo y soja. Si esto fuera así, sería interesante estudiar la respuesta a Diprivan® e Intralipid® en pacientes alérgicos a huevo y

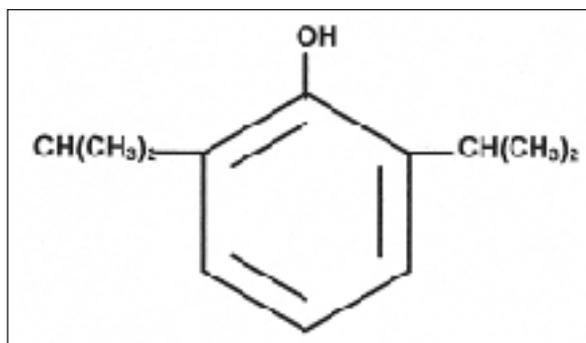


Fig. 1. Estructura química del propofol (2,6-diisopropilfenol).

leguminosas, para investigar la posibilidad de que estos restos proteicos de huevo y soja supuestamente contenidos en el vehículo del Diprivan® pudieran ser responsables de reacciones de hipersensibilidad a dicha formulación en pacientes alérgicos a estos alimentos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para la determinación del contenido proteico del Intralipid® se utilizó la técnica de espectrofotometría rojo de Pirogalol.

Se seleccionaron 25 pacientes sensibilizados a huevo y/o leguminosas, diagnosticados por historia clínica, pruebas cutáneas en *prick* positivas e IgE específica (CAP Pharmacia) mayor o igual de clase 2. Cinco de ellos estaban sensibilizados sólo a leguminosas, siete sensibilizados sólo a huevo y trece estaban sensibilizados a ambos alimentos. Las características de los pacientes se muestran en la tabla I y las manifestaciones clínicas en la tabla II.

A todos estos pacientes se les realizó pruebas cutáneas en *prick* con extractos comerciales de huevo entero (Bencard), clara (Dome), yema (Dome), ovoalbúmina (Abelló) y ovomucoide (Abelló), y de las siguientes leguminosas: garbanzo (Leti), judía (Leti), lenteja (Leti), soja (Dome) y guisante (Leti); con extractos propios de lisozioma (5 % P/V), lecitina de huevo (10 % P/V) y lecitina de soja (10 % P/V); con Diprivan® a concentración de 10 mg/ml e Intralipid a 100 mg/ml, y en intradermorreacción con Diprivan® a concentraciones de 1,10 y 100 µg/ml e Intralipid® a 1, 10 y 100 mg/ml.

**Tabla I.** Características de los pacientes estudiados

Grupo		Sexo		Edad (años) media (intervalo)	Atopia	Soja +	Clara de huevo +	Yema de huevo +
		V	M					
Legum	(n = 5)	2	3	27,16 ( 7-42)	4	5	-	-
Huevo	(n = 7)	2	5	43,50 (16-70)	1	-	6	7
Legum + Huevo	(n = 13)	4	9	20,30 ( 9-49)	12	11	10	12
% Total	(n = 25)	8	17	29,04 ( 7-70)	17	16	16	19

n = n.º de pacientes; Legum = pacientes alérgicos a leguminosas exclusivamente; Huevo = pacientes alérgicos a huevo, exclusivamente; Legum + Huevo = pacientes alérgicos a leguminosas y a huevo; V = varón; M = mujer; + = prueba cutánea positiva.

Todas las pruebas cutáneas se realizaron y se valoraron según las normas recomendadas por la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica. En todos los casos se incluyeron controles positivos (histamina 10 mg/ml para *prick* y 0,1 mg/ml para intradermorreacción) y negativos (solución salina 0,9 %). Tanto las pruebas cutáneas en *prick* como las intradermorreacciones a todas las concentraciones referidas de Diprivan® e Intralipid®, se realizaron, según los mismos criterios, en 10 sujetos control.

## RESULTADOS

Por espectrofotometría rojo de Pirogalol se comprobó la existencia de proteínas en el vehículo del Diprivan®; se detectaron 750 y 1.460 mg/dl de proteínas en Intralipid® 10 % y 20 %, respectivamente.

Las pruebas cutáneas en *prick* con las distintas fracciones de huevo y con leguminosas confirmaron la hipersensibilidad inmediata a los mismos en los pacientes. De los 5 pacientes sensibilizados únicamente a leguminosas, sólo uno de ellos presentó reactividad cutánea con el extracto de lecitina de soja. Esta reactividad se produjo en tres de

los 13 pacientes sensibilizados a leguminosas y a huevo. Ninguno de los pacientes reaccionó frente al extracto de lecitina de huevo.

En todos los pacientes, tanto sensibilizados a huevo como a leguminosas, las pruebas en *prick* e intradermorreacción con Diprivan® e Intralipid® a todas las concentraciones, resultaron negativas.

Asimismo, todas las pruebas cutáneas con Diprivan® e Intralipid® en los 10 sujetos control fueron negativas.

## DISCUSIÓN

El vehículo del Diprivan®, el Intralipid®, contiene lecitinas de huevo y soja altamente purificadas pero, como se ha demostrado, conservan restos proteicos. Sin embargo, no se ha encontrado indicios de sensibilización ni a Diprivan® ni a Intralipid® en pacientes sensibilizados a huevo y leguminosas.

Entre los factores de riesgo que se advierten para presentar una reacción anafilactoide o anafiláctica al propofol se encuentran la atopia, la alergia conocida a miorelajantes, la presencia de anticuerpos antiamonio cuaternario (estos anticuerpos

**Tabla II.** Clínica presentada por los pacientes con los alimentos implicados

Grupo	Anafilaxia	Síntomas digestivos	Urticaria y/o angioedema	SAO
Legum	(n = 5) 1	0	4	0
Huevo	(n = 7) 3	1	2	1
Legum + Huevo	(n = 13) 6	0	2	5
n.º Total	(n = 25) 10	1	8	6

SAO = síndrome de alergia oral. Resto de abreviaturas, ver pie de la tabla I.

**Tabla III.** Resultados de las pruebas practicadas

		Prick + Lecitina de soja	Prick + Lecitina huevo	Prick + Diprivan®	Prick + Intralipid®	ID + Diprivan®	ID + Intralipid®
Legum	(n = 5)	1	0	0	0	0	0
Huevo	(n = 7)	0	0	0	0	0	0
Legum + Huevo	(n = 13)	3	0	0	0	0	0

+ = resultado positivo; ID = intradermorreacción. Resto de abreviaturas, ver pie de la tabla I.

reconocen la lecitina presente en el solvente lipídico del propofol) y la combinación de atracurio y propofol en la anestesia<sup>3, 11-16</sup>. Pero en los trabajos revisados, a pesar de que el vehículo del Diprivan® contiene lecitina de huevo y soja, no se hace referencia, como posible factor de riesgo de reacciones de hipersensibilidad al Diprivan®, a la sensibilización a huevo o a leguminosas.

En 1988, Laxenaire et al<sup>9</sup> comunicaron un caso de reacción anafiláctica a propofol en un paciente sin contacto previo con este fármaco. Las pruebas cutáneas con propofol y Diprivan® fueron positivas y negativas para Intralipid®. El test de liberación de histamina y el RIA-IgE apoyaron el diagnóstico de anafilaxia IgE-mediada debida a propofol.

En 1992, los mismos autores llevaron a cabo un estudio de 14 pacientes que habían presentado una reacción anafilactoide con compromiso vital en relación con la administración de propofol. Nueve de estos pacientes presentaban antecedentes alérgicos de diferente tipo (atopia, alergia a miorrelajantes, antibióticos, lidocaína y coloides), aunque no se hace ninguna referencia a la existencia de alergia o sensibilización a algún alimento en ninguno de los pacientes. Ninguno de ellos había tenido ningún contacto previo con propofol. En 13 de los 14 pacientes alguna de las pruebas realizadas (test cutáneos, test de liberación de histamina y RIA-IgE) apoyaba el diagnóstico de hipersensibilidad a propofol.

El mismo año, De León-Casasola et al<sup>8</sup> comunicaron un caso de reacción anafiláctica tras la administración de propofol en una paciente que había recibido previamente en dos ocasiones este fármaco sin problemas; en este caso, las pruebas cutáneas en *prick* con propofol y con fenol fueron positivas y negativas en *prick* e intradermorreacción para Intralipid®.

En todos estos casos, las reacciones de hipersensibilidad se atribuyeron al propofol y se demos-

tró la existencia de IgE específica frente a este compuesto, pero en ninguno de ellos se pudo atribuir la causa de las reacciones al vehículo del Diprivan®, el Intralipid®. Tampoco se hace referencia en ninguno de estos casos a la existencia de una sensibilización previa a huevo, leguminosas ni otro tipo de alimento.

Según las casas comerciales que manufacturan el Diprivan® y el Intralipid®, las lecitinas de huevo y soja utilizadas en estos fármacos están altamente purificadas y no contienen, al menos en teoría, restos proteicos de estos alimentos. Sin embargo, en algunas ocasiones se han producido casos de reacciones a fármacos en cuya composición se encontraba la lisozima en pacientes alérgicos a huevo. Por ejemplo, Muñoz<sup>17</sup> en 1995 comunicó dos casos de reacción de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE producida por dos medicamentos, Normonar nasal® y Rinodexa pediátrico®, que contienen lisozima en su composición, en dos pacientes sensibilizados a huevo.

Tras comprobar la presencia de restos proteicos en Intralipid®, se realizaron pruebas cutáneas a los pacientes seleccionados. Sólo cuatro de los 18 pacientes sensibilizados a soja presentaron pruebas positivas para el extracto de lecitina de soja y ninguno de los pacientes sensibilizados a huevo tuvieron prueba positiva con lecitina de huevo. Todas las pruebas realizadas en *prick* e intradermorreacción con Diprivan® e Intralipid® fueron negativas.

En este sentido y en relación con el Intralipid®, en la literatura revisada se han encontrado dos casos publicados. En 1981, Himaya et al<sup>18</sup> comunicaron un caso de urticaria en relación con la administración de Intralipid® en un adulto con historia de hipersensibilidad a leguminosas con RAST positivo para proteínas de soja. En 1991, Buchman et al<sup>10</sup> publicaron un caso de urticaria coincidiendo con la administración de Intralipid®

en un paciente con sida; este cuadro se reprodujo al volver a administrar el fármaco dos días después, pero no se presentó cuando se administró otro preparado lipídico de alimentación parenteral, el Liposyn II®, que contiene aceite de soja y de alazor. En este caso, las pruebas cutáneas con soja, Intralipid® y Liposyn® fueron negativas, pero por RAST se demostró una positividad moderada para clara y yema de huevo y proteínas de soja<sup>19</sup>. En ambos casos, la reacción se atribuyó a una contaminación en el proceso de fabricación del Intralipid® con proteínas de huevo y/o soja.

A pesar de haberse confirmado la existencia de restos proteicos en el vehículo del Diprivan®, en los pacientes estudiados no se ha encontrado indicios de sensibilización a Diprivan® ni a Intralipid®. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en este estudio sólo se ha analizado la reactividad cutánea a Diprivan® e Intralipid® en los pacientes sensibilizados a huevo y leguminosas, lo cual no garantiza la buena tolerancia de estos fármacos en su uso terapéutico. Sería interesante seguir la trayectoria de éstos u otros pacientes alérgicos a huevo o leguminosas, por si en algún momento de su vida precisaran una anestesia y ésta se realizara con Diprivan® y comprobar que, efectivamente, no existe mayor predisposición en estos pacientes a presentar reacciones de hipersensibilidad con este fármaco.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Larijani GE, Gratz I, Afshar M, Jacobi AG. Clinical pharmacology of propofol: an intravenous anesthetic agent. *DICP* 1989; 23: 743-749.
- Sebel PS. Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1989; 71: 260-277.
- Conseiller C, Demonts JM, Haberer JP, et al. Du bon usage de Diprivan (propofol) en anesthésie. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13: 442-446.
- Drug reactions during anaesthesia (editorial). *Lancet* 1985; 1: 1195-1196.
- Doenicke A, Lorenz W, Stanworth A, Duke T, Glen JB. Effects of propofol on histamine release, immunoglobulin levels and activation of complement in healthy volunteers. *Postgrad Med* 1985; 61: 15-20.
- Laxenaire MC, Kamel L, Heravi Z, Manel J, Bois JP. Histamino-liberation non spécifique et propofol. *Ann Fr Anesth Reanim* 1987; 6: 230-232.
- Laxenaire MC, Mata-Bermejo E, Moneret-Vautrin DA, Gueant JL. Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan®). *Anesthesiology* 1992; 77: 275-280.
- De León-Casasola OA, Weiss A, Lema MJ. Anaphylaxis due to propofol. *Anesthesiology* 1992; 77: 384-386.
- Laxenaire MC, Gueant JL, Bermejo E, Mouton C, Navez MT. Anaphylactic shock due to propofol. *Lancet* 1988; 2: 739-740.
- Buchman AL, Ament ME. Comparative hypersensitivity in intravenous lipid emulsions. *JPEN* 15: 345-346.
- Naguib M. Anaphylactoid reactions following propofol-atracurium sequence. *Can J Anaesth* 1989; 36: 358-359.
- McLeskey CH. Anaphylactoid reactions following propofol-atracurium sequence. *Can J Anaesth* 1990; 37: 946.
- Naguib M. Anaphylactoid reactions following propofol-atracurium sequence (reply). *Can J Anaesth* 1990; 37: 946-947.
- Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, Guéant JL. Atracurium is contraindicated in patients with a known allergy to drugs (reply). *Anesthesiology* 1993; 78: 607-608.
- Laxenaire MC. Utilisation du Diprivan chez le patient allergique. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13: 498-502.
- Guéant JL, Mata E, Masson C, Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC. Non specific interaction in anti-agent IgE-RIA to anaesthetic agents. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; 12: 141-146.
- Muñoz M. Reacción a medicamentos en alergia a huevo. Sesiones interhospitalarias de la Sociedad Madrid-Castilla La Mancha de Alergología e Inmunología Clínica 1995; 4: 263-270.
- Himaya DT, Griggs B, Mittman RJ, et al. Hypersensitivity following lipid emulsion infusion in an adult patient. *JPEN* 1981; 13: 318-320.

Dra. A. I. Tabar Purroy  
Sección de Alergología  
Ambulatorio de Atención Especializada  
Conde Oliveto  
Plaza de la Paz, s/n  
31002 Pamplona