

Luis Escribano, M.D., Ph.D
Director.
Coordinador da Red Española de Mastocitosis

Iván Álvarez Twose, M.D.
Médico Adjunto

Laura Sánchez Muñoz, M.D., Ph.D.
Médica Adjunta

INFORMACION DE INTERES PARA LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MASTOCITOSIS Y LOS MEDICOS RESPONSABLES

La información a los pacientes es uno de los elementos fundamentales en la práctica médica. Esta afirmación es de especial importancia en aquellas enfermedades cuyos síntomas pueden ser desencadenados por diversos agentes capaces de dar lugar a graves complicaciones. En el caso de las mastocitosis, estos agentes existen y es indispensable que tanto los pacientes como los médicos responsables los conozcan con toda exactitud.

A continuación se detallarán los diversos agentes que pueden dar lugar a la activación de los mastocitos. No todos los pacientes que padecen una mastocitosis se comportan del mismo modo ante los agentes que citaremos más tarde; sin embargo, se asume que la posibilidad de desarrollar complicaciones es mayor que en la población normal sin mastocitosis. Este estudio está basado tanto en la revisión de la literatura médica relacionada con este campo, como en la experiencia clínica de la Unidad de Mastocitosis del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, el Centro de Estudios de Mastocitosis de Castilla la Mancha (CLMast) y la Red Española de Mastocitosis (REMA).

Los pacientes llevarán este informe consigo y deberán entregar una copia siempre que acudan a un hospital o a cualquier consulta médica. Es conveniente que los pacientes lleven

algún tipo de medalla o brazalete en el que conste específicamente la enfermedad que padecen.

Primera versión, Madrid Octubre 1997, Hospital Ramón y Cajal

Actualizado en: Diciembre 1999, Mayo 2000, Octubre 2001, Abril 2002, Febrero 2004, Octubre 2004, Octubre 2005

Agosto 2006, Marzo 2007, Septiembre 2008, Centro de Estudios de Mastocitosis de Castilla la Mancha (CLMast), Hospital Virgen de Valle, SESCAM, Toledo

NOTA: Esta versión del cuaderno de información para los pacientes ha sido elaborado en Centro de Estudios para las Mastocitosis del Hospital Virgen del Valle de Toledo y por la Red Española de Mastocitosis. La versiones anteriores (1994-2005) lo fueron en la Unidad de Mastocitosis del Hospital Ramón y Cajal. Su difusión es libre siempre que se cite expresamente la procedencia del mismo. Esta información han sido publicada en diversos artículos.

Copyright: Centro de Estudios de Mastocitosis de Castilla la Mancha, SESCAM, Hospital Virgen del Valle, Toledo. Red Española de Mastocitosis (REMA). Prohibida su divulgación sin citar expresamente la procedencia.

FACTORES QUE PUEDEN DAR LUGAR A LA LIBERACION DE MEDIADORES POR EL MASTOCITO

1. Agentes físicos

1.1. Frecuentes

Calor. Usar agua templada para el baño y la ducha. No frotar con la toalla para secar la piel. Terminar el secado con un secador con aire a temperatura templada

Frío

Presión. Traumatismos en cuero cabelludo en pacientes que tienen lesiones en esa zona

Rozamiento de las lesiones cutáneas. Se evitarán las maniobras de provocación como el signo de Darier

, especialmente en lesiones de gran tamaño (mastocitomas), por el riesgo de liberación masiva de mediadores.

1.2. Excepcionales

Endoscopias (panendoscopia, rectoscopia, colonoscopia)

Manipulación de las asas intestinales durante la cirugía abdominal (L. Escribano, datos no publicados, Abril 2001)

2. Factores emocionales (frecuentes)

Estrés (frecuente)

Ansiedad. La irritabilidad puede causar liberación importante de mediadores en los niños. (frecuente)

3. Miscelánea

Infecciones o síndromes febriles de cualquier etiología (frecuente) Dentición en los niños (frecuente)

Vacunaciones en los niños (infrecuente)

3. Drogas y medicamentos

- *Aspirina y todos los medicamentos que contengan este preparado (ácido acetilsalicílico)
- *Otros antiinflamatorios no esteroideos (conocidos vulgarmente como antireumáticos) ácido mefenámico, butibufeno, diclofenaco, fenbufén, fenilbutazona, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, meclofenamato, metimazol, nabumetona, naproxeno, piroxicam, propifenazona)
- Codeína. Morfina y todos sus derivados (buprenorfina, dolantina, petidina, etc.)
- Antitusígenos (Que contengan dextrometorfano, dimemorfano o similares)
- **Alcohol
- ***Relajantes musculares empleados en la anestesia general
- ***Inductores empleados en la anestesia general
- No utilizar beta-bloqueantes durante la anestesia general o choque anafiláctico
- ****Anestésicos locales
- Contrastes empleados para estudios radiológicos diversos
- ***Interferón alfa
- Clorodeoxiadenosina (2-CDA) (1 sólo caso, Javed Sheik, comunicación personal, Septiembre 2002)
- Hidroxiurea (1 solo caso. L. Escribano, Junio 2007)

*El porcentaje de mastocitosis pediátricas con reacciones severas secundarias a antiinflamatorios no esteroideos es alrededor del 3% (CLMast, datos no publicados, Junio 2008). En los adultos, este porcentaje es alrededor del 11% (CLMast, datos no publicados, Junio 2008).

**Excepcional, <0.5% (REMA, datos no publicados 1984-2006)

***Ninguna reacción adversa en 45 procedimientos quirúrgicos con anestesia general empleando los protocolos de la REMA (ver más abajo).

**** Ninguna reacción adversa en 850 biopsias de médula ósea y 1235 biopsias cutáneas. En todos ellos se utilizó la premedicación adecuada (REMA datos no publicados 1984-2006). En dos casos con historia previa de anafilaxia por estrés la biopsia de médula ósea se realizó en la UCI con premedicación y propofol (REMA, datos no publicados).

****Ninguna reacción adversa en 23 casos tratados con interferón en los que se empleó la premedicación citada más abajo y se administraron las 3 primeras dosis en la UCI (Escribano, datos no publicados 1995-2006)

4. Otros

Moléculas de alto peso molecular empleadas en casos de hipotensión o hipovolemia como el dextrano (infrecuente. Incidencia no conocida)

PROTOCOLOS ESPECIFICOS QUE DEBEN SER USADO EN LOS PACIENTES CON MASTOCITOSIS

A. Protocolo de anestesia general en pacientes adultos con mastocitosis

Muchas de las drogas empleadas en la preanestesia, en la fase de inducción de la misma o en la postanestesia pueden ser causa de reacciones anafilácticas o anafilactoides; así como de graves alteraciones de la coagulación sanguínea. Estos cuadros se producen por la liberación de mediadores químicos mastocitarios, tanto preformados (histamina, heparina, triptasa) como originados durante el proceso de activación mastocitaria (PGD₂, LTC₄). La capacidad de algunas de estas sustancias para desencadenar la desgranulación mastocitaria ha sido demostrada "in vitro" y, asimismo, se han descrito varios casos de reacciones graves durante la anestesia. La incidencia real de estos episodios se desconoce aunque, con toda certeza, su frecuencia ha sido infravalorada al no existir constancia escrita de todos ellos.

El mecanismo por el cual se originan estos cuadros puede ser mediado por los receptores para la inmunoglobulina E, los receptores Fcγ o a través del sistema del complemento. Los mediadores liberados por cualquiera de los dos mecanismos, actuando sobre los órganos diana como el corazón, vasos, piel, pulmón y otros, pueden dar lugar a trastornos cardíacos, hemodinámicos y metabólicos similares a los observados en una reacción anafiláctica o a graves trastornos de la coagulación.

La anestesia general representa, por lo tanto, un riesgo evidente para un porcentaje no establecido de pacientes con mastocitosis localizadas o generalizadas. El protocolo que se presenta a continuación está indicado en todo tipo de patología proliferativa del mastocito y no sólo en las formas agresivas de la enfermedad.

Este protocolo está basado en una revisión exhaustiva de la literatura y en la experiencia de la Unidad de Mastocitosis de este Hospital. Ha sido confeccionado por los Doctores María Luisa Gutiérrez Benavides (Servicio de Anestesia General, Hospital Ramón y Cajal) y Luis Escribano Mora (Centro de estudios de mastocitosis de Castilla la Mancha –CLMast- Red Española de Mastocitosis –REMA-).

A.1. PREPARACIÓN GENERAL

A.1.1. Prednisona. 50 mg 8 horas y 1 hora antes de la anestesia (**opcional**)

A.1.2. Maleato de dexclorfeniramina (PolaramineR): 5 mg IV 1 hora antes de la anestesia.

A.1.3. Ranitidina: 100 mg disueltos en 50 ml de suero fisiológico 1 hora antes de la anestesia

A.1.4. Singulair: 1 comprimido de 10 mg 24 horas antes y otro 1 hora antes (M. Castells, comunicación personal, Octubre 2002)

A.2. PREMEDICACION

A.2.1. La sedación se llevará es importante para evitar la ansiedad. El valium o medicamentos similares pueden ser empleados sin problemas.

A.3. INDUCCION

A.3.1. Etomidato. Dosis: 0,3 mg/kg de peso

A.4. RELAJANTE MUSCULAR

A.4.1. Vecuronio. Dosis: 0,1 mg/kg de peso

A.5. MANTENIMIENTO

A.5.1. Inhalatorios fluorados. Se utilizarán a una concentración suficiente para mantener una anestesia profunda.

A.6. OTRAS CONSIDERACIONES

A.6.1. La morfina y todos sus derivados (dolantina, fentanilo, entre otros) deben ser excluidas como analgésicos en las mastocitosis. No existen datos sobre la seguridad del remifentanilo en las mastocitosis

A.6.2. Los coloides puede provocar reacción anafiláctica en las mastocitosis y no deben ser utilizados en ninguna fase de la anestesia ni fuera de ella.

A.6.3. Los diacepóxidos pueden ser empleados sin problemas.

A.6.4. No emplear bloqueantes β -adrenérgicos ni α -adrenérgicos. No utilizar antagonistas de los receptores colinérgicos

A.6.5. Determinación de la triptasa total en suero antes, durante y después de la cirugía.

Congelar el suero a -20°C

A.7. ANALGESIA

Se utilizarán fármacos que el paciente haya tolerado previamente. Es importante que los pacientes lleven un informe de un Centro Especializado en el que conste este punto. Si no se conoce deberán realizarse pruebas de provocación con los fármacos correspondientes en una Unidad Especializada bajo estricta vigilancia y con la monitorización adecuada

A.7.1. TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS DE LIBERACION AGUDA DE MEDIADORES DURANTE LA ANESTESIA

A.7.1. Choque anafiláctico: Epinefrina, Actocortina, antihistamínicos H1 y H2

A.7.2. Hipotensión severa: Fluidoterapia (no coloides) Epinefrina, Dopamina, Dobutamida

A.7.3. Síndrome hemorrágico. Tratamiento según las anomalías detectadas en el estudio de coagulación. Pensar en la posibilidad de hiperfibrinólisis

B. PROTOCOLO DE ANESTESIA LOCAL EN PACIENTES CON MASTOCITOSIS

Las técnicas de anestesia loco regional deben considerarse como procedimientos de elección en estos pacientes. Por ello, siempre que sea posible, deberían sustituir a la anestesia general.

Las normas que se citan a continuación son aplicables para todo tipo de anestesia loco regional; desde una biopsia cutánea o de médula ósea hasta el bloqueo epidural, la anestesia intrarraquídea o el bloqueo de plexos.

B.1. Si existe historia de reacciones previas o si el paciente nunca ha recibido anestesia local, se utilizará el mismo protocolo de preparación especificado para la anestesia general.

B.2. Deben emplearse derivados de tipo amida como la Bupivacaína, la lidocaína y la mepivacaína. Nuestro grupo se inclina por la BUPIVACAÍNA. Los anestésicos locales que contienen el grupo éster como la procaína, la cloroprocaína y la pontocaína están contraindicados.

C. EXPLORES RADIOLÓGICAS CON CONTRASTE O CUALQUIER EXPLORACION QUE PUEDA SUPONER UN ESTRÉS IMPORTANTE PARA EL PACIENTE.

Tanto la experiencia clínica, como los estudios “in vitro”, han demostrado que la mayor parte de los medios de contraste empleados en los estudios radiológicos pueden producir, por diversos mecanismos, liberación de mediadores mastocitarios. Por ello, y siempre que sea posible, se evitarán este tipo de exploraciones. Si fuera imprescindible su utilización, deberán elegirse los medios de contraste de bajo peso molecular como el ioxaglato, iopromida e iotrolan cuya capacidad para inducir la desgranulación mastocitaria es menor.

En todos los casos los pacientes recibirán la misma preparación que se ha especificado para la anestesia general:

C.1. Prednisona: 60 mg IV 13, 7 y 1 hora antes de la anestesia (**opcional**)

C.2. Maleato de dexclorfeniramina (PolaramineR): 5 mg 1 (ampolla IV) 1 hora antes de la anestesia

C.3. Ranitidina: 100 mg disueltos en 50 ml de solución salina fisiológica 1 hora antes de la anestesia

C.4. Singulair: 1 comprimido de 10 mg 24 horas antes y otro 1 hora antes (M. Castells, comunicación personal, Octubre 2002)

La exploración se llevará a cabo bajo estricta vigilancia y con la monitorización adecuada

PARTO

Se puede realizar anestesia epidural o anestesia general según los protocolos anteriores. La premedicación es fundamental ya que tanto el trabajo del parto como el estrés pueden inducir cierta liberación de mediadores mastocitarios.

Para la técnica epidural, no se debe emplear Fentanilo ni Remifentanilo excepto en aquellos casos en los que la paciente haya sido tratada con ellos y no haya tenido efectos adversos.

Premedicación:

- A. Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine)^R: 5 mg IV 1 hora antes de la anestesia o 6 mg por vía oral (3 comprimidos de 2 mg) B. Ranitidina: 100 mg disueltos en 50 ml de suero fisiológico 1 hora antes de la anestesia o un comprimido de 300 mg por vía oral
C. Singulair: 1 comprimido de 10 mg 1 hora antes

SE DEBE DETERMINAR LA CIFRA DE TRIPTASA AL INICIO Y AL FINALIZAR

D. CONDUCTA A SEGUIR EN CASOS DE CHOQUE ANAFILÁCTICO POR PICADURA DE INSECTOS COMO MOSQUITOS, ABEJAS O AVISPAS*

Colocar al paciente de inmediato TUMBADO BOCA ARRIBA

1. En los **adultos** se administrará inmediatamente una ampolla autoinyectable de ADRENALINA (Adreject 0,3 ml) o adrenalina al 1/1000 0,3 A 0,5 ml por vía INTRAMUSCULAR. Para ello, todos los pacientes y algún miembro de la familia deberán haber sido entrenados previamente. Las ampollas autoinyectables deberán renovarse teniendo en cuenta la fecha de caducidad.

En las reacciones locales o en reacciones sistémicas sin colapso vascular se emplearán antihistamínicos H1 (ej. Polaramine 6 mg por vía oral) y H2 (ranitidina 300 mg por vía oral), junto con prednisona mg/kg de peso.

2. En los **niños**, en el caso de que necesiten adrenalina, se deben emplear la dosis adecuado según el peso.

3. El paciente deberá ser trasladado con carácter urgente al Hospital más próximo. Es imprescindible que se les haga una determinación de triptasa en suero

***NOTA IMPORTANTE: La adrenalina sólo debe emplearse en pacientes con cuadro sistémico e hipotensión severa y nunca si se trata exclusivamente de reacciones locales sin cambios en la tensión arterial.**

Los pacientes con antecedentes de reacciones leves/moderadas por picaduras de insectos deberán llevar consigo: prednisona, ranitidina y dexclorfeniramina.

En caso de picadura harán el siguiente tratamiento: Prednisona 1 mg por Kg de peso por vía oral

Dexclorfeniramina (Polaramine) de 2mg, 3 comprimidos por vía oral

Ranitidina de 150 mg: 1 comprimido por vía oral

Es conveniente que acudan al hospital y se les haga una determinación de triptasa en suero

Centro de Estudios de Mastocitosis de Castilla a Mancha (CLMast) Red Española de Mastocitosis (REMA)

Hospital Virgen del Valle, 3ª planta

Carretera de Cobisa s/n

Toledo E-45071, Spain

Contacts: Iván Álvarez-Twose, MD

E:

ivana@sescam.jccm.es

Luis Escribano, MD, PhD

E:

lescribanom@sescam.jccm.es

Laura Sánchez Muñoz

E:

ismunoz@sescam.jccm.es

Isabel Sánchez Matas

E:

imsanchez@sescam.jccm.es

Phone:

Dr. Escribano +34-925269335

Dr. Alvarez +34-925269336

Urgencias 24 horas: +34-638226196

Dr. Escribano: 638226228

Enfermería: +34925265407

Secretaría: +34-925269334

Secretaría: secretariacmast.cht@sescam.jccm.es (citas, envío de documentación, preguntas sobre órdenes de canalización, y cualquier asunto no relacionado con problemas médicos)

Enfermería: rmprada@sescam.jccm.es

Asociación Española de Pacientes con Mastocitosis (AEDM)

<http://www.aedm.org/>

Bibliografía recomendada

Scott HW, Jr., Parris WC, Sandidge PC, Oates JA, Roberts LJ. Hazards in operative management of patients with systemic mastocytosis. *Ann.Surg.* 1983;197:507-514.

Desborough JP, Taylor I, Hattersley A et al. Massive histamine release in a patient with systemic mastocytosis. *Br.J.Anaesth.* 1990;65:833-836.

Greenblatt EP, Chen L. Urticaria pigmentosa: An anesthetic challenge. *J.Clin.Anesth.* 1990;2:108-115.

Lerno G, Slaats G, Coenen E, Herregods L, Rolly G. Anaesthetic management of systemic mastocytosis.

Br.J.Anaesth. 1990;65:254-257.

Stellato C, De Paulis A, Cirillo R et al. Heterogeneity of human mast cells and basophils in response to muscle relaxants. *Anesthesiology* 1991;74:1078-1086.

Marone G, Stellato C. Activation of human mast cells and basophils by general anaesthetic drugs. *Monogr.Allergy* 1992;30:54-73.

Stellato C, Marone G. Mast cells and basophils in adverse reactions to drugs used during general anesthesia. *Chem.Immunol.* 1995;62:108-131.

Ojeda A, Crespo A, Crespo V et al. Telangiectasia maculosa eruptiva persistente con afectación sistémica y evolución postoperatoria fatal. *Actas Dermosifiliogr* 1996;87:539-542.

Borgeat A, Ruetsch YA. Anesthesia in a patient with malignant systemic mastocytosis using a total intravenous anesthetic technique. *Anesth.Analg.* 1998;86:442-444.

Fisher MM, Baldo BA. Mast cell tryptase in anaesthetic anaphylactoid reactions. *Br.J.Anaesth.* 1998;80:26-29.

Vaughan STA, Jones GN. Systemic mastocytosis presenting as profound cardiovascular collapse during anaesthesia. *Anaesthesia* 1998;53:804-807.

Hartmann K, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *Hematol.Oncol.Clin.North Am.*

2000;14:625-640. Worobec AS. Treatment of systemic mast cell disorders.

Hematol.Oncol.Clin.North Am. 2000;14:659-687.

Auvray L, Letourneau B, Freysz M. Mastocytosis: general anesthesia with remifentanil and sevoflurane.

Ann.Fr.Anesth.Reanim. 2001;20:635-638.

Tirel O, Chaumont A, Ecoffey C. Circulatory arrest in the course of anesthesia for a child with mastocytosis. *Ann.Fr.Anesth.Reanim.* 2001;20:874-875.

Escribano L, Akin C, Castells M, Orfao A, Metcalfe D. Mastocytosis: Current concepts in

diagnosis and treatment. *Ann.Hematol.* 2002;81:677-690.

Worobec AS, Metcalfe DD. Mastocytosis: Current treatment concepts. *Int.Arch.Allergy Immunol.* 2002;127:153-155.

Valent P, Akin C, Sperr WR et al. Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: State of the art. *Br.J.Haematol.* 2003;122:695-717.

Valent P, Akin C, Sperr WR et al. Mastocytosis: Pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk.Lymphoma* 2005;46:35-48.

Escribano L, Akin C, Castells M, Schwartz LB. Current options in the treatment of mast cell mediator-related symptoms in mastocytosis. *Inflamm.Allergy Drug Targets.* 2006;5:61-77.

Wilson TM, Metcalfe DD, Robyn J. Treatment of systemic mastocytosis. *Immunol.Allergy Clin.North Am.* 2006;26:549-573.

Guidelines

Escribano L, González de Olano D, de la Hoz Caballer B, Esteban López I, Sánchez Fernández I. Mastocitosis: guías para su diagnóstico y tratamiento En. *Tratado Alergología de Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (S.E.A.I.C)*. En prensa.

CARDIOTOCIXIDAD DE LOS ANTIHISTAMÍNICOS

Los antagonistas de los receptores H1 de la histamina son medicamentos ampliamente utilizados en la práctica clínica. Aparte de sus efectos colaterales bien conocidos (diferentes según el tipo de preparado), como son la disminución de la capacidad de atención, la somnolencia, el aumento de peso y otros, algunas de estas drogas pueden tener una acción cardiotoxica. Entre los efectos cardiotoxicos de han descrito el alargamiento del QT, el síndrome de torsades de pointes y la depresión cardiorespiratoria. En la siguiente tabla (Tomada de Zhang TH. Current Medical Chemistry 4: 171-184, 1997) se clasifican estos medicamentos según posean o no efectos cardiotoxicos.

Antagonistas H1 cardiotoxicos cuando se emplean a dosis habituales:

- Astemizol: Astemizol, Esmacen, Hismanal® Histaminos® Hubermizol® Paralergin®, Retolen® Rifedot®
- Difenhidramina: Acetuber®, Bisolvon compositum®, Maboterpen®, Paidoterin®, Soñodor®.
- Hidroxicina: Atarax®, Calmoplex®, Difilina Asmora®, Dolodens®
- Terfernadina: Cyater®, Cyater forte®, Rapidal®, Terfenadina Normon®, Ternadin®, Triludan®

Antagonistas H1 cardiotoxicos cuando se emplean a dosis altas

- Clorfeniramina: Celesemine®, Coricidinc®, Couldina®, Desenfriol®, Hubergrip®, Paidoterin®, Polaramine®, Propalgina®, Rinofrenal®.
- Ciproheptadina: Anti-anorex®, Covitasa®, Desarrol®, Glotone®, Pranzo®, Stolina®, Trimetabol®, Troforex®.
- Ebastina (sólo en estudios experimentales): Ebastel®
- Prometacina (estudios experimentales): Actithiol antihistamínico®, Psico-soma®.
- Piryilamina (estudios experimentales)

Antagonistas H1 sin cardiotoxicidad relevante

- Acrivastina:
- Carebastina:
- Cetiricina: Alerlisin® Zyrtec® Virlix®
- Fexofenadina: Telfast®
- Loratadina: Civeran®, Clarityne®, Optimin®, Velodan®
- Desloratadina: Aerius®
- Azelastina:
- Ketotifeno: Zasten®
- Mequitazina: Mircol®
- Oxatomida: Oxatokei®, Oxleti® Tanzal®

