

## > REVISIÓN

### Iniciándonos en la alergia a medicamentos

Beatriz Veleiro Pérez<sup>1</sup>, Mónica Fernández Rodríguez<sup>2</sup>, Antonio Parra Arrondo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC),

<sup>2</sup>Sección de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI)

#### INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas producidas por medicamentos (RAM), entre las que se incluyen las verdaderas reacciones alérgicas (RA), constituyen un serio problema de salud pública. Se estima que pueden complicar hasta el 5-15% de los tratamientos, con el consiguiente aumento en el número de consultas, prolongación del tiempo de hospitalización, incremento de los costes, alteración en la calidad de vida del paciente y la probabilidad de inducir reacciones fatales<sup>1</sup>. Aunque carecemos de datos suficientes sobre su incidencia real, un meta-análisis de estudios prospectivos estima que la incidencia de RAM graves en pacientes ingresados es del 6,7% y la de reacciones fatales del 0,32%<sup>2</sup>. Si añadimos que aproximadamente el 15% de la población refiere padecer, o haber padecido, alergia a algún medicamento<sup>3</sup>, podemos suponer la repercusión que estas consultas tienen en una Unidad de Alergia. Según Alergológica 2005, un estudio epidemiológico sobre las enfermedades alérgicas en España, la alergia a medicamentos (AM) constituye el tercer motivo de consulta en nuestros Servicios, por detrás de la rinitis y el asma<sup>4</sup>. Aunque no están siempre justificadas, en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) las RAM suponen el 40% de las primeras consultas de Alergología.

Los alergólogos españoles somos pioneros en varios ámbitos de la AM y poseemos una experiencia clínica reconocida. Sin embargo, nos preguntamos: ¿está justificada la gran y creciente demanda de estudio por RAM?; ¿es necesario conocer en todos los casos cuál es el medicamento supuestamente “culpable” de la reacción?; ¿hasta qué punto conocen nuestros compañeros de otras especialidades la diferencias entre una RAM y una RA, la utilidad, las limitaciones y los riesgos de las pruebas diagnósticas que disponemos?; ¿saben qué es una desensibilización? En este artículo pretendemos acercar nuestra práctica habitual a través de conceptos, preguntas y respuestas sencillas.

#### ¿QUÉ ES UNA REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS?

La OMS las define como cualquier efecto perjudicial o no deseado que ocurre tras la administración de una dosis de un fármaco normalmente utilizado para la profilaxis, el diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad o para la modificación de una función biológica. Ha de tenerse en cuenta que no todas las RAM son verdaderas RA. Se explicará más adelante el porqué.

Correspondencia: Beatriz Veleiro Pérez  
Sección de Alergología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña C/Xubias de Arriba 84, A Coruña

Correo electrónico: beatriz.veleiro.perez@sergas.es

**Tabla 1.** Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) según Rawlins y Thomsom.

Tipo de reacción	Ejemplos
<b>Predecibles (tipo A)</b>	
Sobredosificación (accidental, deliberada, alteraciones metabólicas)	Hipoglucemia por insulina, cefalea por teofilina, insuficiencia hepática por paracetamol
Toxicidad	Sordera por aminoglucósidos
Efectos colaterales	Sedación por antihistamínicos
Efectos secundarios o indirectos	Candidiasis oral por corticoides inhalados
Teratogenicidad	Focomelia por talidomida
Cancerogénesis	Linfomas secundarios a ciclofosfamida
<b>Impredecibles (tipo B)</b>	
Idiosincrasia	Crisis de porfiria tras barbitúricos
Intolerancia	Tinnitus por salicilatos
Hipersensibilidad	Anafilaxia por sensibilización a amoxicilina
Pseudoalergia	Reacciones anafilactoides secundarias a contrastes yodados

### ¿CÓMO SE CLASIFICAN LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS?

Rawlins y Thompson las dividen en dos categorías: predecibles (tipo A) e impredecibles (tipo B). Las más frecuentes y en ocasiones inevitables son las de tipo A; por el contrario las de tipo B son menos frecuentes<sup>3</sup>. Hoy día se acepta un tercer grupo, C, que comentaremos a continuación (Tabla 1).

**1. Reacciones predecibles o de tipo A (augmented):** Constituyen aproximadamente el 80% del total. Pueden aparecer en cualquier individuo, dependen de la dosis empleada y guardan relación con los efectos farmacológicos del medicamento.

**2. Reacciones impredecibles o de tipo B (bizarre):** Representan el 20% de las RAM<sup>5</sup>. Aparecen con dosis habituales o mínimas, no se relacionan con la propia acción farmacológica del medicamento y están ligadas a factores dependientes del paciente. Dependen de la respuesta inmunológica individual (hipersensibilidad) o de condicionantes genéticos en individuos susceptibles (intolerancia e idiosincrasia). Se clasifican en los siguientes tipos:

**2.1. Reacciones idiosincrásicas:** producen una respuesta anormal diferente de la acción farmacológica,

aunque sin base inmunológica. Implican una especial susceptibilidad del paciente por una dotación enzimática y/o metabólica determinada.

**2.2. Intolerancia:** son consecuencia del bajo umbral de respuesta a la acción farmacológica de la droga. A menudo se producen con dosis subterapéuticas.

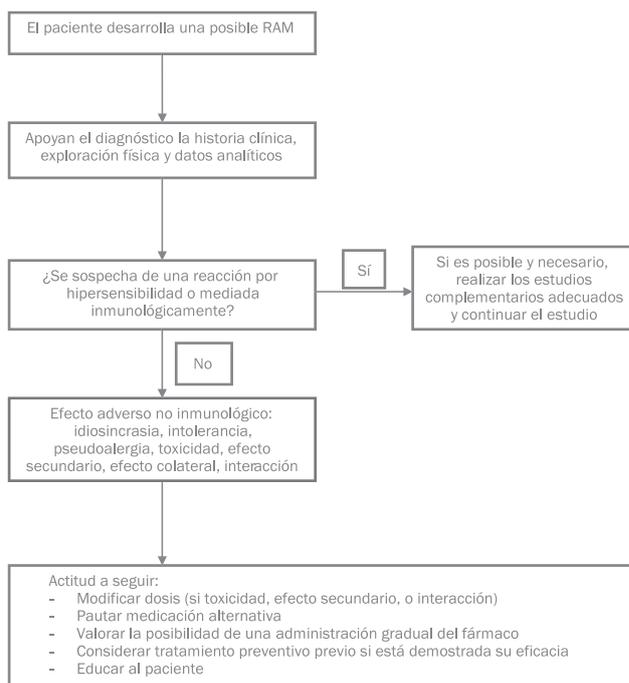
**2.3. Reacciones pseudoalérgicas (anafilactoides):** clínicamente simulan una reacción alérgica, aunque sin especificidad inmunológica, a pesar de que pueden participar mastocitos y basófilos por acción de los componentes del complemento.

**2.4. Reacciones de hipersensibilidad:** son respuestas anormales no explicables por la acción farmacológica del medicamento, producidas por un mecanismo inmunológico, humoral o celular. Corresponden al 6-10% de las RAM<sup>6</sup>.

### 3. Reacciones tipo C

Se admite un tercer tipo, C, que surge del incremento estadístico en la incidencia de enfermedades en pacientes expuestos a una medicación si se compara con la de individuos no expuestos<sup>3</sup>.

**Figura 1.** Algoritmo del manejo de una RAM. Modificación del "Algorithm for disease management of drug hypersensitivity"<sup>5</sup>.



## ¿QUÉ HACER ANTE UNA SUPUESTA REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS?

Si nos encontramos con un paciente que durante un tratamiento médico presenta una reacción compatible con una RAM deberíamos proceder como se indica en el algoritmo anterior (Figura 1). Si sospechásemos de una reacción mediada inmunológicamente continuaríamos con el estudio en caso necesario, siempre y cuando dispongamos de las técnicas adecuadas y podamos asumir el riesgo.

## ¿UNA VERDADERA REACCIÓN ALÉRGICA POR MEDICAMENTOS ES LO MISMO QUE UNA REACCIÓN ADVERSA?

Evidentemente no es lo mismo. Dentro de las RAM se incluyen las RA, si bien debemos referirnos a éstas cuando se producen por un mecanismo inmunológico. Por lo tanto, las RA se caracterizan por ser específicas, estar mediadas por anticuerpos circulantes y/o linfocitos sensibilizados y recurrir si el paciente se reexpone al fármaco.

Como otras enfermedades alérgicas, una RA requiere una exposición previa, continua o intermitente, en la que ocurre la sensibilización. Un nuevo contacto desencadenará síntomas comunes a cualquier reacción alérgica. Tras establecerse el estado de hipersensibilidad, la dosis requerida para desencadenar la RA puede ser muy pequeña.

## ¿QUÉ FACTORES FAVORECEN LA APARICIÓN DE UNA REACCIÓN ALÉRGICA POR MEDICAMENTOS?

Son factores dependientes del fármaco y del huésped. Un peso molecular elevado, impurezas o aditivos en la presentación del fármaco, la pauta en dosis altas, su administración de forma intermitente y, sobre todo, por vía parenteral o tópica, favorecen la sensibilización y la gravedad de las reacciones.

Los factores dependientes del huésped son: un HLA determinado, la presencia de atopia, la edad adulta, el sexo femenino, padecer una patología subyacente -una infección viral, inmunodepresión, patología renal o hepática- y recibir medicamentos como  $\beta$ -bloqueantes, que favorecen la gravedad de la reacción y disminuyen la eficacia de su tratamiento.

## LOS FÁRMACOS COMO ALÉRGICOS

Cualquier medicamento podría producir una RA, aunque las sustancias de peso molecular (PM) inferior a 5000 daltons tienen un valor antigénico escaso<sup>7</sup>. Sin embargo, la mayoría de los medicamentos que desencadenan RA son compuestos químicos de PM relativamente bajo (<1000 daltons). Entonces, ¿cómo pueden desencadenar una respuesta inmune estos pequeños compuestos?

Para producir una RA los fármacos deben ser bioactivados, proceso que tiene lugar mientras la droga es metabolizada. Se trata de un tipo de detoxificación, donde los medicamentos se transforman de compuestos lipídicos solubles no polares en compuestos polares hidrofílicos que pueden excretarse fácilmente.

Si un metabolito no se detoxifica de forma adecuada puede unirse a proteínas o ácidos nucleicos produciendo una necrosis celular o un producto alterado genéticamente, lo que lleva al efecto tóxico. Los metabolitos activos de las sulfamidas parecen actuar de esta manera. Otra posibilidad es que se comporten como haptenos, uniéndose covalentemente con macromoléculas (proteínas séricas o de la superficie celular) dando lugar a moléculas inmunógenas polivalentes, que pueden iniciar una respuesta inmune. Se cree que los fenómenos de hipersensibilidad que desencadenan los antibióticos se producen por este mecanismo. Las penicilinas forman un grupo especial, ya que sus proteínas se haptinizan directamente sin metabolismo previo. El anillo  $\beta$ -lactámico es capaz de abrirse espontáneamente y unirse posteriormente a proteínas constituyendo compuestos inmunógenamente activos<sup>2</sup>.

## ¿CUÁLES SON LOS FÁRMACOS MÁS FRECUENTEMENTE IMPLICADOS EN LAS REACCIONES ALÉRGICAS EN ESPAÑA?

Los hábitos de consumo de medicamentos determinan la frecuencia de las RA. En España, los  $\beta$ -lactámicos, sobre todo las aminopenicilinas, son los principales responsables de las consultas por RA. La amoxicilina fue responsable del 29% de las consultas totales y del 63% de las reacciones causadas por  $\beta$ -lactámicos. Las reac-

ciones por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) determinaban el 29% del total de consultas, y el 10% eran por pirazolonas. Los fármacos implicados en el 86% de todas las consultas recibidas eran β-lactámicos y AINE. Las demás familias de medicamentos tienen un peso mucho menor en nuestra actividad diaria. Comparado con el estudio Alergológica 92, en el 2005 disminuyen las consultas por reacciones producidas por sulfamidas y tetraciclinas, y aumentan las secundarias a anestésicos locales y quinolonas<sup>4</sup>, de forma paralela a su creciente utilización.

Tabla 2. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad más comunes y actitud a seguir<sup>7,8</sup>.

Tipo de reacción	Características clínicas	Pruebas complementarias	Empleo del medicamento en el futuro
<b>Tipo I de Gell y Coombs, inmediatas:</b> Inmediatas (0-60´) Anticuerpo: IgE	Urticaria Angioedema Disnea sibilante Náuseas, vómitos Hipotensión Anafilaxia	Prick Intradermorreacción Determinación de IgE específica y triptasa (ésta, 1-2 h dp de la reacción)	Contraindicado, en casos excepcionales: desensibilización
<b>Tipo II de Gell y Coombs, citotóxicas:</b> No inmediatas: días a meses Anticuerpos IgG, IgM, IgA y complemento	Anemia hemolítica Neutropenia Trombocitopenia	Hemograma Test Coombs Determinación de anticuerpos específicos	Contraindicado
<b>Tipo III de Gell y Coombs:</b> No inmediatas: 2-21 días. Activación del complemento por inmunocomplejos de tipo IgG, IgM.	Fiebre Urticaria Artralgias Adenopatías Neuropatías Vasculitis	Determinación de niveles de complemento	Contraindicado
<b>Tipo IV de Gell y Coombs:</b> No inmediatas: 48-96 horas. Células T.	Reacciones eritematosas Reacciones vesiculosas/ampollosas	Pruebas epicutáneas o del parche	Contraindicado
<b>Exantema morbiliforme</b>	Exantema maculopapuloso confluyente	Pruebas epicutáneas o del parche, intradermorreacción con lectura tardía	Uso con precauciones o contraindicado (depende del resultado del estudio y clínica)
<b>Eritema multiforme</b>	Lesiones típicas en diana	Pruebas epicutáneas	Contraindicado
<b>Síndrome Stevens-Johnson/NET</b>	Lesiones típicas en diana Afectación de mucosas Descamación	Sólo en casos excepcionales: pruebas epicutáneas	Contraindicado
<b>Reacciones anafilactoides</b>	Urticaria Angioedema Sibilancias Hipotensión	No	Preferible evitar el medicamento, en algunos casos premedicación (reacciones anafilactoides por contrastes yodados)
<b>Síndrome de hipersensibilidad a fármacos/DRESS</b>	D. exfoliativa Fiebre Linfadenopatías Hepatopatía	Hemograma Perfil hepático Creatinina Análisis orina	Contraindicado

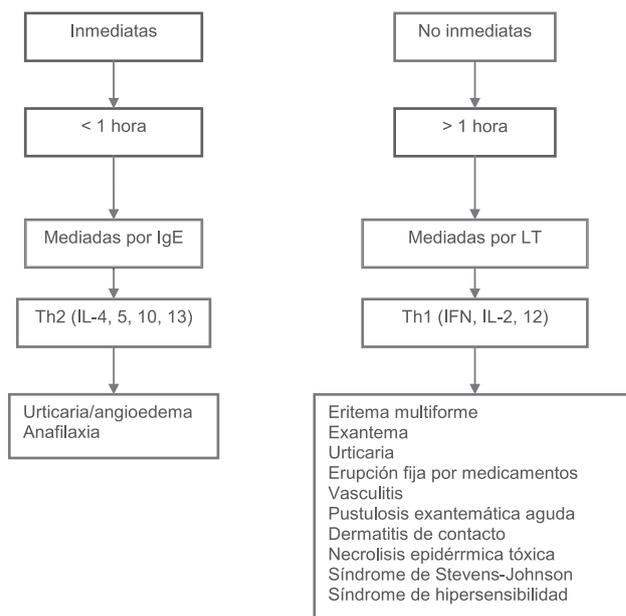
## CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS POR FÁRMACOS

Las reacciones adversas a fármacos con base inmunológica, o de hipersensibilidad, pueden clasificarse atendiendo a distintas características. Según la clasificación fisiopatológica de Gell y Coombs se dividen en inmediatas, citotóxicas, mediadas por inmunocomplejos y retardadas. Sin embargo, esta clasificación resulta extremadamente rígida ya que a menudo las RA comparten varios mecanismos<sup>6</sup> o estos son desconocidos<sup>8</sup> (Tabla 2).

En los años 60 Levine propuso una forma más útil para la práctica clínica, que lleva implícito tanto el mecanismo fisiopatológico, como un valor diagnóstico<sup>7</sup>. Hoy día la empleamos simplificada, se basa en el período de latencia entre la administración del medicamento y la aparición de los síntomas, y comprende:

- 1. Reacciones inmediatas:** las que ocurren en la primera hora. Abarcan un abanico clínico bastante amplio, desde reacciones leves (urticaria/angioedema) hasta las más graves (shock anafiláctico).
- 2. Reacciones no inmediatas:** las que ocurren después de la primera hora. En este grupo se incluyen

Figura 2. Clasificación de las reacciones alérgicas producidas por fármacos<sup>3</sup>.



una amplia variedad de manifestaciones clínicas: desde las más frecuentes, como exantemas morbiliformes y máculopapulares, hasta desórdenes descamativos, algunos graves<sup>7</sup> (Figura 2 y Tabla 2).

Otra clasificación de utilidad tiene en cuenta el patrón clínico predominante de la RA, por lo que ha de especificarse si la afectación es sistémica, cutánea o visceral<sup>5</sup>.

## EL DIAGNÓSTICO DE LA ALERGIA A MEDICAMENTOS

El diagnóstico de la AM se basa en la historia clínica y las pruebas *in vitro* e *in vivo*, entre las que se encuentra la prueba de exposición controlada.

A pesar de que la frecuencia de RA es baja, la mayoría de los pacientes que han presentado una RAM afirman ser alérgicos. Esta etiqueta implica la prohibición de fármacos que pueden ser necesarios y la utilización de medicación alternativa, a menudo más cara y menos eficaz. Por otro lado, debemos valorar qué fármacos son realmente útiles para el paciente, y no exponerlo a pruebas innecesarias cuando se trata de medicamentos prescindibles, como por ejemplo un mucolítico.

## LA IMPORTANCIA DE UNA HISTORIA CLÍNICA ADECUADA

La descripción clínica en los primeros momentos de la reacción, su cronología y relación con los medicamentos implicados es la intervención más importante al evaluar una RA. Sin datos fiables en la anamnesis, cualquier estudio posterior pierde validez. Al elaborar la historia, debemos determinar si la RAM es compatible con una reacción de hipersensibilidad, y con qué tipo se corresponde, descartando otras causas no atribuibles a los fármacos. Así evaluaremos la indicación del estudio alergológico y trataremos de identificar los fármacos responsables.

La historia clínica es muy laboriosa y, tanto en las reacciones actuales como pasadas, debe incluir los datos que se recogen en la Tabla 3.

Cuando la valoración se realiza en la fase aguda, el principal objetivo es determinar si los síntomas del paciente pueden deberse a una RA. Lamentablemente, no hay una manifestación clínica exclusiva de la alergia

a medicamentos (Tabla 2). Aunque es en la piel donde las RA se manifiestan con más frecuencia (probablemente por ser metabólica e inmunológicamente activa)<sup>2</sup>, debe realizarse una exploración física completa. Las lesiones cutáneas que más se repiten son los *exantemas morbiliformes* o *maculopapulares*, difíciles de diferenciar de los exantemas virales. Están formados por máculas o pápulas eritematosas que se distribuyen simétricamente por toda la superficie corporal, aunque pueden respetar la cara.

Las *reacciones urticariformes* se caracterizan por la presencia de habones eritematosos, pruriginosos, de tamaño variable, que se pueden presentar aislados o asociados a edema del tejido celular subcutáneo.

El *eritema multiforme minor* tiene lesiones en diana, de bordes eritematosos que se aclaran centralmente (Imagen 1). Pueden evolucionar al eritema multiforme mayor, si aparecen lesiones ampollosas y en mucosas. Por eso es necesario explorar la mucosa oral y la faringe. Si este espectro clínico evoluciona al despegamiento de la piel y simula un gran quemado, hablamos de *necrólisis epidérmica tóxica (NET)*, cuadro de extrema gravedad.

Otra manifestación cutánea no infrecuente es el *exantema fijo medicamentoso* (Imagen 2), en el que una o múltiples placas eritematosas o violáceas, urentes, aparecen poco después de la administración de un fármaco. Tiene la peculiaridad de que si éste se reintroduce de nuevo, las lesiones reaparecen exactamente en el mismo lugar.

Otros pacientes pueden presentar *lesiones petequiales* o *purpúricas* que suelen localizarse sobre todo

Tabla 3. Datos esenciales de la historia clínica

Indicar el/los fármacos implicados.
Señalar el/los motivo/s de su uso.
Concretar el inicio del tratamiento de cada uno de los fármacos y su suspensión (si ha tenido lugar).
Especificar la dosis y vía de administración de cada uno de ellos.
Especificar los síntomas de la RAM.
Indicar el tiempo transcurrido entre la última toma del fármaco y la aparición de los síntomas.
Anotar si el/los fármaco/s fueron tolerados con anterioridad.
Enumerar los medicamentos tolerados después .
Preguntar si hubo otras RAM previas e indagar posibles patologías subyacentes.

en las extremidades inferiores, aunque pueden generalizarse. Si éstas apareciesen es preciso hacer una evaluación renal y de las articulaciones.

La *exploración de otros órganos o sistemas* nos dará más pistas. Es necesario evaluar si existe taquicardia, taquipnea e hipotensión. Puede aparecer *fiebre* como única manifestación de una RA o en un contexto clínico más amplio. No debemos olvidar explorar la presencia de adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia y afectación articular<sup>9</sup>. Es destacable el *síndrome de hipersensibilidad por fármacos o reacción por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*. Se caracteriza por fiebre, adenopatías, malestar general, hepatitis, exantema y eosinofilia. Suele acompañarse de linfocitosis atípica y de afectación de otros órganos. Es de difícil detección y tiene una tasa de mortalidad alta. Es frecuente en las reacciones por anti-convulsivantes.

La historia clínica y exploración física detalladas, la determinación de triptasa seriada en las reacciones inmediatas, el perfil hepático, renal y la determinación de eosinofilia nos orientarán hacia una reacción por hipersensibilidad.

### ¿QUÉ DATOS NOS ALERTARÁN DE UNA REACCIÓN GRAVE?

Debemos sospechar de una reacción potencialmente grave ante la presencia de edema y abotargamiento facial (frecuente en el DRESS), piel dolorosa u oscura, adenopatías, úlceras y/o ampollas, lesiones en mucosas, eosinofilia significativa en sangre periférica, alteración en la función de órganos internos, fiebre, síntomas constitucionales y rápida progresión del cuadro.

### ¿QUÉ HACER UNA VEZ RESUELTA LA FASE AGUDA?

Unas seis semanas después de la resolución del cuadro clínico, durante las que el estado inmunológico se normaliza tras un período refractario, puede plantearse un estudio alergológico. Si éste es necesario, las exploraciones a realizar dependerán de varios factores que se resumen a continuación.

### Diagnóstico *in vitro* de la alergia a medicamentos

La mayor parte de las técnicas diagnósticas *in vitro* disponibles están orientadas a la detección de IgE específica. Un resultado positivo tiene gran valor diagnóstico. Sin embargo, su negatividad no garantiza que no haya una alergia, dada su baja sensibilidad. Sólo podremos confirmar que no hemos detectado anticuerpos IgE, pero no su inexistencia (Tabla 2).

La utilidad de las técnicas de detección de IgE específica frente a medicamentos es limitada, ya que las RA desencadenadas por un mismo medicamento pueden estar producidas por diferentes mecanismos inmunológicos y en la mayoría de los casos no disponemos de los antígenos adecuados (por tratarse de metabolitos o conjugados hapteno-carrier desconocidos).

Disponemos de distintas técnicas de detección de la IgE específica: de enzimoimmunoanálisis, CAP, o de técnicas radioisotópicas como el RAST (radioalergo-sorbent-test). En la actualidad, el CAP prácticamente ha desbancado al resto. Otra de sus limitaciones es que tenemos pocos paneles de antígenos: determinantes antigénicos mayores de la penicilina G y V, amoxicilina, ampicilina, cefaclor, insulina, tiopental y protamina.

La sensibilidad del CAP en el diagnóstico de la alergia a antibióticos  $\beta$ -lactámicos puede llegar al 74%. Los mejores resultados son los obtenidos con la amoxicilina y la bencilpenicilina. La rentabilidad diagnóstica de esta técnica es limitada si ha transcurrido más de un año desde la RA; los niveles de IgE específica frente a  $\beta$ -lactámicos disminuyen progresivamente hasta hacerse indetectables un año después de la reacción. No se ha demostrado la utilidad de esta técnica con el metamizol o quinolonas, a pesar de haberse demostrado IgE-específica.

Durante la fase aguda de reacciones anafilácticas es útil determinar mediadores de la RA, triptasa e histamina, que reflejan una liberación masiva de mediadores mastocitarios. La histamina tiene una vida media muy corta, por lo que resulta más eficaz la determinación seriada de triptasa sérica, al permanecer elevada hasta horas después de la reacción alérgica. Esta determinación puede ser muy útil desde el punto de vista médico-legal.

Existen otras técnicas indicadas en el diagnóstico de RA no dependientes de IgE que no están lo sufi-

cientemente desarrolladas para su empleo rutinario. Contamos con técnicas celulares de activación de linfocitos (TTL), válidas para el diagnóstico de reacciones no inmediatas, test de activación de basófilos (TAB) y el de determinación de sulfidoleucotrienos específicos de antígeno.

### **Diagnóstico *in vivo* de la alergia a medicamentos**

Dentro de las técnicas cutáneas *in vivo* válidas para el diagnóstico de las reacciones inmediatas realizamos pruebas en prick (intraepidérmicas) e intradermorreacción. Los determinantes antigénicos mejor estudiados son los de los  $\beta$ -lactámicos. En el resto, suele emplearse el fármaco en su presentación comercial, lo que obliga a establecer y/o conocer la dosis umbral a partir de la cual puede producirse una reacción irritativa y el resultado podría ser malinterpretado. El prick aplicado a la AM tiene una sensibilidad baja o moderada. Si es negativo, pasaremos a realizar el test intradérmico. Esta técnica es más sensible, pero menos específica que la anterior. Ambas pueden desencadenar reacciones sistémicas en pacientes extremadamente sensibles. En las reacciones inmediatas la lectura ha de hacerse 15 ó 20 minutos después de la aplicación del medicamento.

Las técnicas empleadas para diagnosticar reacciones no inmediatas son la intradermorreacción con lectura tardía (a las 24-72 horas e incluso más) y las pruebas epicutáneas (parche y/o fotoparche). Éstas, si la concentración y el vehículo son adecuados, resultan muy útiles para diagnosticar las dermatitis de contacto por medicamentos tópicos y algunas reacciones no inmediatas producidas por fármacos administrados vía sistémica. Son muy útiles en las reacciones por hipersensibilidad secundarias a anticomiciales.

### **INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS**

En las reacciones inmediatas el valor predictivo negativo de las pruebas cutáneas es bajo. Sin embargo, es mucho más alto para las pruebas cutáneas intradérmicas con lectura tardía y pruebas epicutáneas, válidas en las reacciones no inmediatas.

### **PRUEBAS DE EXPOSICIÓN CONTROLADA**

Debido al bajo rendimiento de las pruebas comentadas, en ocasiones terminamos adoptando una actitud intervencionista al exponer al paciente al fármaco sospechoso, tras obtener su consentimiento. Se denominan también pruebas de provocación o de tolerancia; sin embargo, parece más adecuado el término "exposición controlada". Consiste en administrar dosis crecientes del fármaco sospechoso hasta alcanzar la dosis terapéutica. Previamente, tendremos en cuenta ciertas consideraciones:

- El riesgo-beneficio que supone para el paciente, sopesando la gravedad de la reacción y las consecuencias de la evitación del grupo farmacológico en cada caso.
- Sólo podrá hacerse en condiciones de seguridad y bajo estricto control sanitario.
- El estado de salud previo del paciente y su tratamiento habitual, que podría interferir con el empleado como medicación de rescate ( $\beta$ -bloqueantes).

Las indicaciones del test de exposición controlada son las siguientes:

- Excluir el diagnóstico de RA en pacientes con historia no concluyente o inespecífica.
- Excluir fármacos con reactividad cruzada en caso de hipersensibilidad comprobada a algún grupo.
- Establecer el diagnóstico en caso de una historia sugerente de hipersensibilidad, con resultados negativos o no concluyentes en las pruebas previas.

### **ACTUACIÓN CON EL PACIENTE QUE PRESENTE UNA REACCIÓN ALÉRGICA AGUDA POR UN MEDICAMENTO**

Cuando el clínico se encuentre ante un paciente con una sospecha de RA, en primer lugar, debe tratar de identificar el mecanismo inmunopatogénico que la ha producido. En segundo lugar, tiene que reconocer el fármaco sospechoso y decidir si éste debe ser suspendido. A veces no hay otra so-

lución que continuar la pauta, en cuyo caso ha de instaurarse medicación supresora, con el riesgo de que la reacción progrese hacia formas más graves. Por ello, el paciente debe ser continuamente observado y monitorizado por si hay participación de mucosas, progresión de las lesiones o afectación orgánica<sup>2</sup>.

Tras suspender la medicación sospechosa, debemos instaurar el tratamiento según el cuadro clínico. En casos leves puede ser suficiente la retirada del medicamento.

### **¿EN QUÉ CASOS ESTÁ JUSTIFICADA LA PREMEDICACIÓN?**

La administración de antihistamínicos en combinación o no con corticoides es una práctica frecuente para tratar de evitar reacciones inmediatas o disminuir su gravedad. Sin embargo, los beneficios de su administración no han sido siempre contrastados. Está demostrada su eficacia para evitar reacciones anafilactoides en caso de reacción previa por un contraste yodado, pero en ningún caso debe emplearse cuando hay un mecanismo de hipersensibilidad mediado por IgE, ni está justificado su uso de rutina en pacientes no seleccionados<sup>10</sup>.

Algunos autores recomiendan premedicar con antihistamínicos tipo 1 y 2 y corticoides a todos los pacientes que han sufrido o tienen riesgo de sufrir una reacción anafilactoide, anafiláctica o asmático durante la anestesia general, según una escala de riesgo<sup>11</sup>.

También se premedican los pacientes con reacciones inmediatas relacionadas con la administración de anticuerpos monoclonales y con determinados citostáticos. Un estudio reciente con cetuximab revela que esta práctica debe desecharse una vez que el paciente ha recibido dos pautas sin presentar ninguna reacción adversa. Estos autores sugieren que es necesario determinar la naturaleza de estas reacciones para valorar a quién y cuándo debe ser administrado el tratamiento preventivo<sup>12</sup>.

### **DESENSIBILIZACIÓN A MEDICAMENTOS: ¿CUÁNDO Y CÓMO DEBE REALIZARSE?**

Una desensibilización se define como la situación temporal en la que un paciente con una alergia a un medicamento pasa de un estado extremadamente sensible a otro en el que es capaz de tolerarlo. El procedimiento se realiza administrando dosis crecientes del fármaco durante un período en el que se disminuye la capacidad de respuesta. Las dosis iniciales administradas han de ser muy bajas y progresivamente crecientes hasta alcanzar la dosis terapéutica en horas o días.

Hace un tiempo se consideraba que este procedimiento sólo podía efectuarse en pacientes con una alergia, confirmada o supuesta, mediada por IgE. Sin embargo, hoy en día se acepta que pueden emplearse formas modificadas de desensibilización en pacientes que han sufrido una reacción alérgica mediada por un mecanismo inmunológico diferente, tal es el caso de desensibilizaciones exitosas con alopurinol, cotrimoxazol y aspirina en pacientes con idiosincrasia a AINE.

A veces se emplea el término desensibilización de forma errónea, ya que únicamente se puede hablar de ella cuando se conoce que la reacción anterior ha sido producida por un mecanismo inmunológico. Si no tenemos constancia del diagnóstico previo de RA, y no hay tiempo para realizar el estudio, debemos hablar de una "pauta de administración cautelosa" y no de una pauta de desensibilización.

Ambas deben realizarse en medio hospitalario, previo consentimiento informado del paciente o de sus familiares, preferentemente en una UCI o en planta con equipo de reanimación y vigilancia estrecha por personal médico y de enfermería entrenados.

La vía de administración puede ser oral o parenteral, ambas son igualmente efectivas, pero esta última permite un control absoluto de la dosis del fármaco y valorar rápidamente cualquier reacción adversa sin interferencia de otros órganos.

Aproximadamente la tercera parte de los pacientes experimenta reacciones leves que requerirán tratamiento, ajustes en la dosis y en la pauta de administración. Si manifiestan complicaciones como broncoespasmo grave o hipotensión, debe suspenderse el procedimiento.

## CONCLUSIONES

No cabe duda de que la medida más eficaz para reducir las RAM es limitar las prescripciones, utilizando la medicación adecuada y cuando sea preciso, evitando la polifarmacia. Sólo así podremos reducir la morbimortalidad asociada a la prescripción de fármacos.

Los pilares fundamentales en los que se apoya el estudio del paciente con una AM son una exploración física detallada, los exámenes complementarios apropiados a cada caso y, sobre todo, la historia clínica, a pesar de lo extremadamente laborioso que resulta recabar la información adecuada para elaborarla. Sólo así será posible decidir si existe una alternativa terapéutica que evite someter al paciente a pruebas de riesgo, o si el medicamento es prescindible o necesario, en cuyo caso se valorará el riesgo-beneficio del procedimiento diagnóstico, que ha de realizarse con la información y consentimiento del paciente en condiciones de seguridad.

Imagen 1. Eritema multiforme like secundario a ibuprofeno (fotografía cedida por cortesía del Dr. Jesús del Pozo, Servicio de Dermatología del Complejo Universitario de A Coruña).

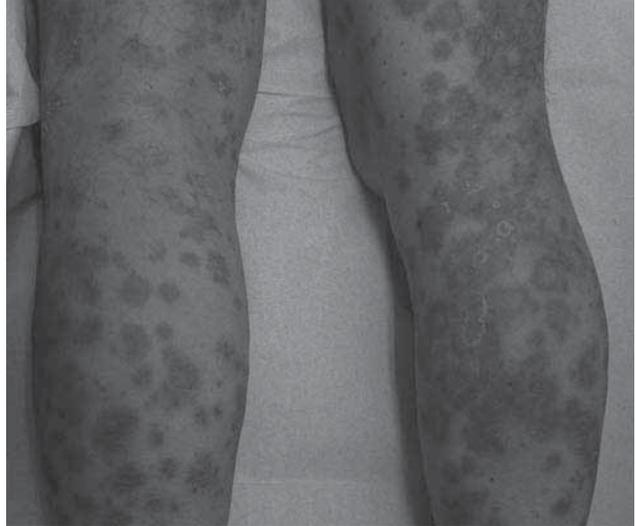


Imagen 2. Exantema fijo medicamentoso ampoloso (fotografía cedida por cortesía del Dr. Jesús del Pozo, Servicio de Dermatología del Complejo Universitario de A Coruña).



BIBLIOGRAFIA:

1. Pourpak Z, Fazlollahi MR, Fattahi F. Understanding adverse drug reaction and drug allergies: principles, diagnosis and treatment aspects. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2008; 2 (1): 24-46.
2. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Jun; 105 (6 Pt 2): S637-44.
3. JM Cortada Macías, M C López Serrano, A Blasco Sarramián, C Mayorga, MJ Torres Jaén. Introducción, conceptos generales, epidemiología. Fisiopatología: los fármacos como antígenos. En: *Tratado de Alergología*. Tomo II. Editorial Ergón, 2007; p. 1297-1324.
4. PM Gamboa Setién. Alergia a medicamentos. En: *Alergológica 2005*. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. SEAC, 2006; p. 255-282.
5. American College of Allergy, Asthma and Immunology. Part 1: Executive Summary of Disease Management of Drug Hypersensitivity: A Practice Parameter. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 1999, vol. 83 (6): 665-671.
6. Gruchalla R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (suppl): S548-59.
7. MT Giner Muñoz. *Pediatr Integral* 2005; IX (8): 623-641.
8. MJ Torres Jaén, E Moreno Rodilla, M Blanca Gómez. Betalactámicos I: hipersensibilidad a penicilinas. En: *Alergia a medicamentos*. Serie monográfica de la SEAC. 2005. Sanidad Ediciones, 2005; p. 33-56.
9. GW Volcheck. Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 24 (2004) 357-371.
10. Tramèr MR, von Elm E, Loubeye P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: a systematic review. *BMJ* 2006 Sep 30; 333(7570):675.
11. Liccardi G, Lobefalo G, Di Florio E, Di Iorio C, Occhiochiuso L, Romano L, Savoia G, Massa RM, D'Amato G; Cardarelli Hospital Radiocontrast Media and Anesthetic-Induced Anaphylaxis Prevention Working Group. Strategies for the prevention of asthmatic, anaphylactic and anaphylactoid reactions during the administration of anesthetics and/or contrast media. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18 (1): 1-11.
12. Chung Ch. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist*. 2008 Jun; 13 (6): 725-32.