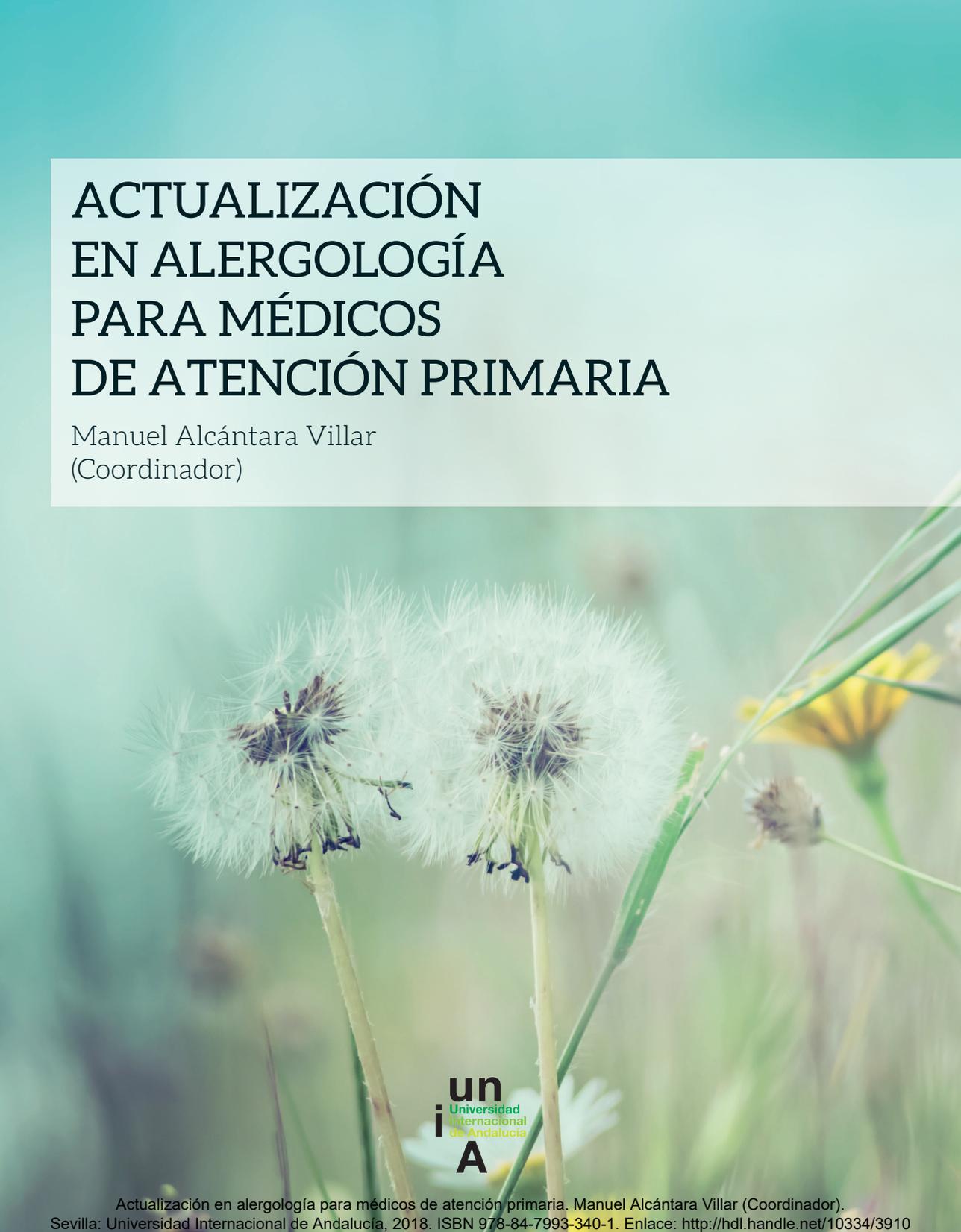


ACTUALIZACIÓN EN ALERGOLOGÍA PARA MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

Manuel Alcántara Villar
(Coordinador)

A photograph of several dandelion seed heads in a field, with a soft, out-of-focus background of green grass and a yellow flower. The seed heads are in various stages of blowing, with some showing the dark brown seed heads and others showing the white, feathery pappus.

un
i Universidad
Internacional
de Andalucía
A

CAPÍTULO 3

ALERGIA A MEDICAMENTOS. CONCEPTOS BÁSICOS Y ACTITUD A SEGUIR POR EL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA

ALFONSO MIRANDA PÁEZ

*FEA Alergología Unidad de Alergología Complejo Hospitalario Carlos Haya de
Málaga (Centro de Excelencia de la World Allergy Organization).
Alergólogo en Hospital Quiron salud-Málaga*

1. Introducción

Los medicamentos, que habitualmente usamos para curar o aliviar dolencia y enfermedades, a veces ocasionan efectos o reacciones no deseadas, es decir Reacciones Adversas. La Organización Mundial de la Salud (OMS), define a estas Reacciones Adversas por Medicamentos (RAM), como unas respuestas nocivas e inesperadas contra unos medicamentos usados a dosis terapéuticas. La OMS las clasifica en dos categorías(1,2):

Tipo A : susceptible de padecer cualquier individuo expuesto, que son debidas a las propiedades farmacológicas de la droga causante, por ejemplo una gastritis por la toma Aspirina o cualquier otro antiinflamatorio no esteroide (AINE), o una taquicardia por Teofilina, o una enterocolitis en el curso de un tratamiento con antibiótico de amplio espectro, todos ellos conocidos

anteriormente como efectos colaterales, efectos secundarios. Son reacciones que siempre podemos predecir o esperar que ocurran. Son las más frecuentes casi el 80% de las RAM.

Tipo B (Reacciones de Hipersensibilidad a Medicamentos–RHM-): cursan con síntomas que recuerdan bastante a los típicos de reacciones alérgicas. Solo se producen cuando hay una predisposición individual; son muy difíciles de predecir; menos frecuentes (alrededor del 15 %). Estas se dividen en dos clases, las *No Alérgicas*, que a veces se deben a desbalance de mediadores, como ocurre con los Angioedemas Bradiquinergicos por IECAS, otras a degranulación inespecífica de mediadores (reacciones Pseudoalérgicas por contrastes radiopacos), o alterada metabolización del fármaco, como sucede con el prolongado efecto de bloqueantes neuromusculares en pacientes con deficiencia de pseudocolinesterasa. Las otras RHM son las Alérgicas (RA), mediadas por un mecanismo específico inmunológico, bien por anticuerpos (normalmente IgE) o bien por complejos mecanismo celulares específicos, donde los linfocitos T suelen tener un papel prioritario. El mejor ejemplo es la alergia a antibióticos Beta-lactámicos que puede ocurrir de ambas maneras. En la actualidad los Consensos Internacionales al respecto prefieren hablar, más que de reacciones Alérgicas por Medicamentos, de Reacciones de Hipersensibilidad a Medicamentos, en términos generales. (3)

Los ensayos toxico farmacológicos exigidos por las agencias de medicamentos , antes de la comercialización de un medicamento, realizados en animales y humanos, revelan la mayoría de las reacciones de tipo A, pero las reacciones tipo B son muy difíciles de detectar en estos estudios, sobretodo porque en muchos casos afectan a menos de un 1 por mil expuestos.

Las Reacciones de Hipersensibilidad a Medicamentos, tanto alérgicas como no alérgicas ocurren en el 7% de la población general (3), siendo un problema de Salud Pública importante, dada la dificultad que entraña su diagnóstico.

2. Epidemiología.

Las RHM afectan aproximadamente al 15% de la población hospitalizada, lo que conlleva normalmente un aumento de días de ingreso hospitalario, incluso

incremento de mortalidad. pero esta es una población muy expuesta a la toma de medicación, si nos refiriésemos a población general, la cifra sería mucho más baja, alrededor de 1/1000 habitantes.

Usando como referencia Alergológica 2015 (A 2015) (4), estudio epidemiológico publicado el año pasado y que trata sobre las causas o motivos por los que los pacientes acuden a las consultas de Alergia, podemos constatar que la Hiper-sensibilidad a Medicamentos es el 18,75 % de las consultas, lo que supone un importante aumento si se compara con Alergológica 2005 (14,7%) y Alergológica 1992 (12,63%). También se aprecia que la edad media de los pacientes es de 42,3 años, lo que es estadísticamente significativo, en comparación con la edad media de la muestra general (31,5 años) ($p < 0,001$). La afectación fue mayor en mujeres (2:1).

Los medicamentos causantes de las reacciones que motivaron las consultas en este estudio-Alergológica 2015- fueron:

Betalactámicos (39,6 %), de ellos en su mayoría amoxicilina, AINES (37%) Anestésicos locales (5,3%), quinolonas (4,3%) Contrastes yodados (4,2%), anti-bióticos macrólidos (3,2%) y otros menos.

Son factores de riesgo para padecer RHM, la propia naturaleza química del medicamento, así los betalactámicos, tienen en su estructura un grupo ce-tónico, que fácilmente se combina con proteínas del huésped, adquiriendo ca-pacidad de inducir respuesta inmunoalérgica, como veremos. En cambio otros fármacos, como los antibióticos macrólidos, no tienen esta facilidad de indu-cir respuesta. Además el propio paciente es un factor de riesgo, así, edad avan-zada implica mayor “contacto” con medicamentos; la genética también cuenta, a este respecto cada vez hay más estudios; en la población africana HLA-B5701 hay mayor predisposición a padecer alergia a antivirales (abacavir), y en pobla-ción china HLA-B1502, a carbamazepina; así mismo con betalactámicos hay po-blación con HLA-DRA de mayor riesgo. (3,11)

En la tabla 1 se aprecia como las RHM constituyen la primera causa iden-tificable de anafilaxias fatales, en un estudio llevado a cabo en Australia, durante varios años, siendo responsables mayormente contrates yodados, betalactámicos y anestésicos. (5)

Tabla.1. *Datos ABS-Australian Bureau of Statistics-Anafilaxias fatales entre 1997-3013:*

324 casos registrados

SIN CAUSA IDENTIFICADA	205 (63%)
MEDICAMENTOS (betalactamicos, anestésicos, contrastes yodados)	48 (15%)
PICADURAS/MORDEDURAS-insectos	41 (13%)
ALERGIA A ALIMENTOS	23 (7%)

En otro estudio publicado hace algunos años en Francia, sobre los 100 primeros casos declarados de reacciones severas inmediatas por medicamentos a una Red Alergológica de Farmacovigilancia, los antibióticos fueron los más implicados (amoxicilina -40 incluyendo una muerte-, cefalosporinas -15-, quinolonas -3-, vancomicina -1- y en segundo lugar los AINES (16). (6)

3. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos.

Muy recientemente la OMS ha incluido a las RHM en un subgrupo dentro de las Enfermedades del Sistema Inmune, a su vez parte de una Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD, International Classification of Diseases), como muestra la figura 1.

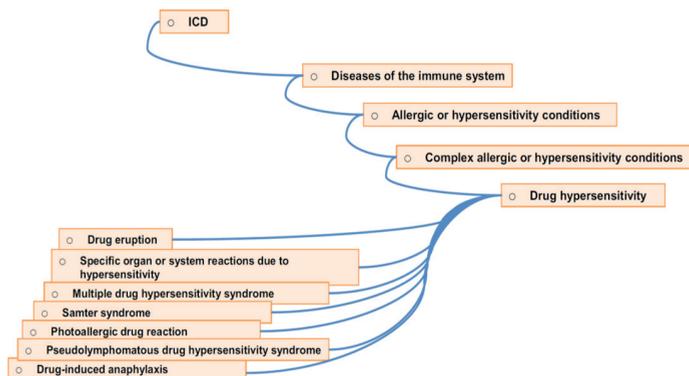


Figura 1. Nueva sección de Hipersensibilidad a medicamentos, dentro de la ICD.

Esta clasificación hace sobre todo referencia a cuadros clínicos, como el Síndrome de Samter clásicamente descrito como, asma con poliposis nasal, y que se desencadena por aspirina, u otros cuadro clínicos de presentación de alergia a medicamentos que veremos más adelante en este capítulo.

En términos prácticos, la RHM se pueden clasificar en Inmediatas (RSI, *Reacciones Sistémicas Inmediatas*) y Tardías (RST, *Reacciones Sistémicas Tardías*), así ocurren en vida real; se consideran RSI, a aquellas que tienen lugar dentro de la hora siguiente a la administración del fármaco, y mientras más rápida sea su aparición, mayor es la gravedad; hay un “territorio intermedio”, que son aquellas reacciones cuyos síntomas aparecen más allá de la hora, e incluso hasta 6-8 horas después de la toma, se dan frecuentemente y se las denomina Reacciones Aceleradas (RHAc, *Reacciones de Hipersensibilidad aceleradas*). (Figura 2).

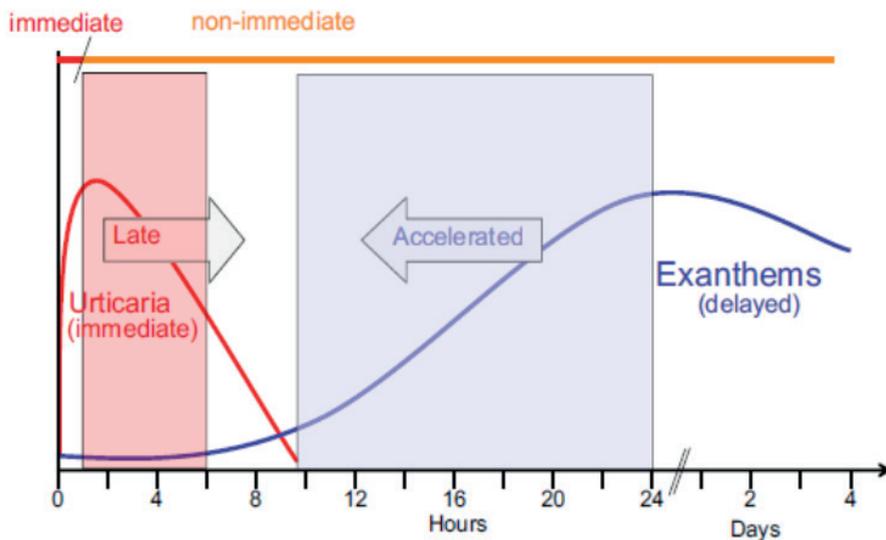


Figura 2. Inmediatas normalmente menos de una hora tras la toma, y más tiempo se consideran tardía, con las Reacciones Aceleradas haciendo como frontera entre ambas. La reacción inmediata típica es la urticaria con o sin angioedema, y la tardía, por excelencia, el Exantema maculopapular.

Son ejemplos típicos de RSI, la urticaria, o el angioedema, juntos o por separado, prurito y eritema sistémicos, síntomas digestivos (náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal), rinitis, broncoespasmo, o síntomas de anafilaxia o shock anafiláctico.

Las RST son las más frecuentes, normalmente 10-12 horas después de la toma, pero a veces más; son ejemplos, urticarias tardías, exantemas maculopapulares, la Erupción Fija medicamentosa, vasculitis, Pustulosis exantemática medicamentosa aguda, y aumentando en gravedad, el Eritema Exudativo Multiforme con afectación de mucosas *Síndrome Stevens-Johnson*, la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET, también conocido como síndrome de Lyell), la Reacción Medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, drug reaction eosinophilia and systemic symptoms), hepatitis aguda, neumonitis, anemia, leucopenia, trombocitopenia...; todos estos cuadros clínicos a veces ocurren a partir de una hora después de la toma, aunque es habitual aparición, como he dicho antes más tardía. (3)

En cuanto a mecanismos fisiopatológicos, de una forma muy práctica las RHM, unas están mediadas por mecanismo IgE dependiente, en su mayoría son inmediatas, y las restantes que no lo son, normalmente mediadas por Células T, y menos frecuentemente otros tipos celulares.

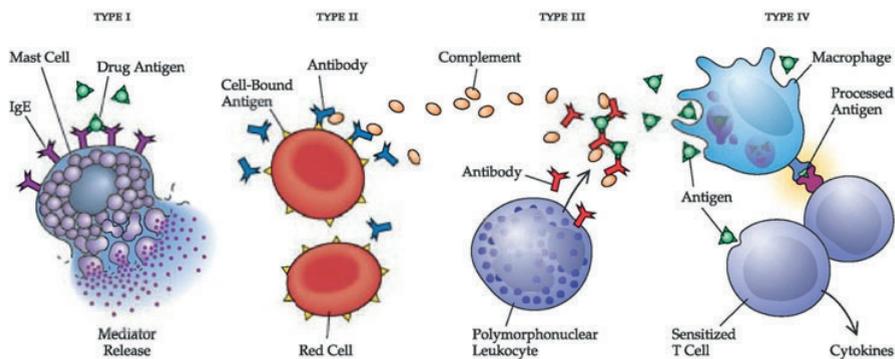


Figura 3. Las 4 clásicas reacciones de hipersensibilidad, Tipo I, mediadas por IgE, las Reacciones Citolíticas o Tipo II dependiendo de Anticuerpos IgG o IgM con la participación del sistema de complemento, las reacciones tipo III mediadas por inmunocomplejos también con participación del complementos y por últimos las Reacciones de Hipersensibilidad tipo IV o Citotóxicas fundamentalmente mediadas por Células T.

Hay una premisa elemental, para entender lo que es la alergia medicamentos; estos son normalmente moléculas de poco kilodaltons de peso molecular, y per se no tienen capacidad para estimular la producción de anticuerpos, es decir no tienen antigenicidad, son antígenos incompletos o haptenos, es cuando se combinan con una proteína, es decir un “Carrier” (en muchos casos la albúmina sérica), cuando se comportan como tales. Y como he comentado antes la estructura química del medicamento juega un papel crucial, así los antibióticos betalactámicos son “alergénicos” mientras que otros como los macrólidos no lo son.

En 1963 Gells y Coombs clasificaron las Reacciones de Hipersensibilidad, con bastante acierto en 4 tipos (Figura 3)

Las **Reacciones de Hipersensibilidad Tipo I**, son realmente las más típicas en Alergología; están mediadas por la IgE; tienen lugar en la superficie celular de mastocitos y basófilos, donde se encuentra alrededor de un millón de receptores de alta afinidad para esta inmunoglobulina, con los que se combinan las fracciones no variables (Fc) de la IgE; cada vez que dos moléculas fijadas ya a la superficie celular son “puenteadas”, por un alérgeno específico a ellas, por ejemplo una molécula de amoxicilina previamente combinada con su carrier (albumina humana en este caso), se produce una serie de reacciones químicas, que conducen a la degranulación celular con subsiguiente liberación de gránulos llenos de mediadores (histamina, leucotrienos, PAF, ...), que son los causantes de los síntomas clínicos: urticaria, angioedema, anafilaxia, broncoespasmo..., con una cronología típica de reacción que va entre una y seis horas desde su administración. Es el tipo de reacción de las enfermedades alérgicas respiratorias (rinoconjuntivitis, asma...).

La inmunoglobulina que interviene en las **Reacciones de Hipersensibilidad tipo II**, también denominadas **citotóxicas** es la IgG, y a veces la IgM con la participación del Sistema de Complemento, cascada multienzimática que se pone en marcha cuando el citado anticuerpo se combina un una droga que se ha “pegado” a una la superficie celular de un hematíe, leucocito, plaqueta...; el final de esta serie de consecutivas reacciones enzimáticas es una fracción activa capaz de ocasionar auténticas troneras en las superficies celulares de hematíes, leucocitos, plaquetas ..., produciéndose los cuadros clínicos típicos, que en este caso son citopenias. El tiempo transcurrido es de 5 a 15 días.

Las **Reacciones de Hipersensibilidad tipo III**, son mediadas por inmunocomplejos formados por el antígeno e inmunoglobulinas IgG o bien IgM, con fijación de complemento, ejerciendo su actividad en membranas celulares; los síntomas aparecen no antes de 1 semana, y son cuadros clínicos típicos, la Enfermedad del suero, entidad realmente poco frecuente, al menos en nuestro medio, algunas vasculitis y urticarias.

Por último las **Reacciones de Hipersensibilidad tipo IV**, que son tardías, no antes de 48-72 horas, mediadas habitualmente por linfocitos T, aunque también por otras células; el cuadro clínico más representativo de este tipo de reacción es el Eczema de Contacto Alérgico; y en reacciones alérgicas a medicamentos es muy frecuente, considerándose cuatro subtipos:

IVa, mediadas por Linfocitos TH1, productores de gamma interferón (INF- γ), originando una inflamación de mononucleares, desencadenando eczema, que puede aparecer entre 1 y 21 días desde que se te contacto o tomo el medicamento.

IVb, por Linfocitos TH2, que liberan citoquinas (IL4, IL5), fundamentalmente ocasionando una inflamación eosinofílica, es el caso de muchos Exantemas maculopapulares, o el ya mencionado DRESS (drug reaction, eosinophilia, and systemic symptoms), cuya cronología es entre 1 y varios días, tras el contacto/toma del medicamento responsable.

IVc, mediadas por Células T citotóxicas, productoras de moléculas que dañan seriamente las membranas celulares, tales como las Perforinas y la Granzima-B, desencadenando la muerte de Queratinocitos, como sucede en algunos exantemas maculopapulares, o en SJS/TEN- Síndrome de Steevens-Johnson/necrosis Epidermica Tóxica, que tienen lugar entre 4 y 28 días tras inicio de toma de medicamento.

IVd, donde células T productoras de IL8, desencadenan inflamación neutrofílica, como ocurre en la Pustulosis Sistemática Exantemática Aguda, que aparece 2 días después, tras el medicamento responsable.(3)

4. Mecanismos patogénicos de la reacciones alérgicas a medicamentos.

La mayoría de los medicamentos son moléculas con peso molecular insuficiente para ser antigénicamente activos, normalmente < 800 Daltons, y requieren combinarse

con péptidos o proteínas, entonces son reconocidos o detectados por las células presentadoras de antígeno (APC) concretamente por sus moléculas HLA, en tal circunstancia hay una interacción con el receptor antigénico del linfocito T (TCR)(12).

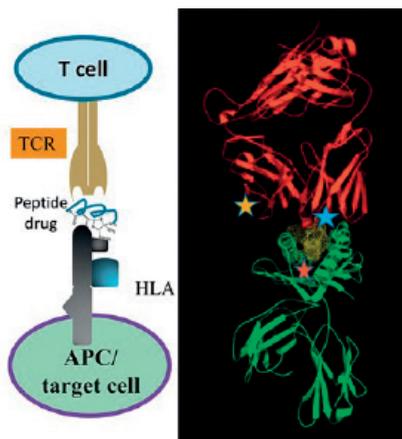


Figura 4: se muestra la interacción entre el receptor del linfocito T (TCR) con el medicamento/ carrier y la célula presentadora de antígeno (APC). Estructura cristalográfica de TCR en rojo la molécula HLA adherida al medicamento-carrier (en amarillo).

Medicamentos de alto peso molecular, como enzimas, anticuerpos, biológicos... pueden ser reconocidos y tras endocitosis por Células B, presentándolo en el complejo HLA de linfocitos TH nativos, y este se activa, estimula una posterior proliferación de células B. Este tipo de antígeno, puede ocasionar RA tipo I (mediada por IgE), como tipo III (inmunocomplejos con activación del complemento).

Medicamentos de peso molecular bajo, es decir son hapténos y requieren unirse covalentemente a péptidos o proteínas, convirtiéndose así en alérgenos completos, siendo entonces endocitados por células APC, presentados mediante complejo HLA al TCR de células T nativas, que se activaran, y en un segundo contacto se podrá desencadenar la RA, que este caso aunque mayoritariamente sería de tipo I, también podría ser por otros mecanismos de Hipersensibilidad de Gell-Cooms.

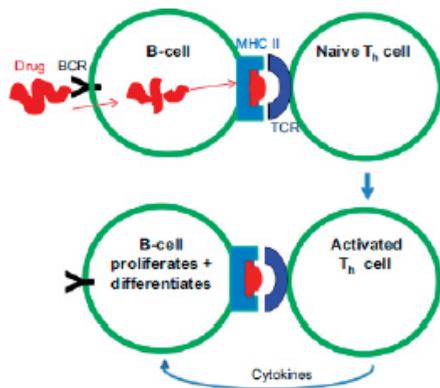


Figura 5: Mecanismo de sensibilización en moléculas de alto peso molecular.

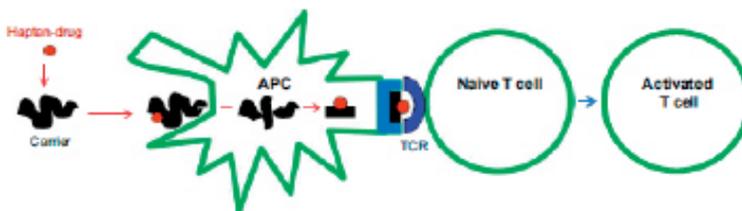


Figura 6: Mecanismo de sensibilización en drogas de bajo PM.

En la RA mediadas por células, el medicamento puede interactuar con los TCR, o con el complejo HLA de APC, con unión no necesariamente covalente. (8)

5. Manifestaciones clínicas de la alergia a medicamentos

En las Reacciones Inmediatas, y Aceleradas, lo más habitual es la urticaria acompañada o no de angioedema, y la anafilaxia.

La urticaria es siempre generalizada, con mayor afectación de tronco y abdomen, y es muy pruriginosa; el angioedema es de localización predominante facial, aunque también manos, pies. Ambos suelen resolverse en 24-72 horas .

La anafilaxia es una reacción que implica gravedad, pudiendo poner en peligro la vida del paciente. La aparición de síntomas es inmediata, en pocos minutos; los síntomas cutáneos, son intensos, eritema, prurito, urticaria, angioedema; normalmente aparecen síntomas cardiocirculatorios, con hipotensión, mareo, taquicardia, así mismo se sumarían síntomas gastrointestinales (nauseas, vómitos, dolor abdominal..) y respiratorios (sibilancias, disnea). La afectación glótica aunque no es por fortuna lo más habitual, puede ocurrir, se puede empezar a manifestar por cierta disfonía. El grado máximo de gravedad sería la situación de colapso vascular (Shock Anafiláctico).

En la Tabla 2, se enumeran los cuadros clínicos más típicos por orden de frecuencias:

Tabla 2. *Erupciones exantemáticas medicamentosas*

Exantema Maculopapular

Exantema fijo medicamentoso

Vasculitis

Pustulosis Exantemática generalizada aguda

DRESS (Drugs reaction with eosinophilia and systemic Symptoms)

Stevens - Johnson syndrome (SJS) / Toxic Epidermal Necrosis (TEN) (Lyell Syndrome)

La manifestación clínica de más frecuente de RAM no inmediata es el Exantema o Erupción Maculopapular, a veces también conocida como Toxicodermia; son pápulas/ placas eritematosas confluentes con aspecto polimorfo a veces, de localización inicial tronco/abdomen, pero con tendencia a generalizarse, llegando a afectar planta y palmas, y acompañándose de prurito intenso. Puede aparecer días después de la toma del medicamento, y suele desaparecer al interrumpirlo. Cuadros cutáneos similares, pero con las lesiones más infiltradas, a veces se biopsian, y muy rara vez resultan ser una vasculitis leucocitoclástica; es bastante, menos frecuente.

El Exantema Fijo Medicamentoso, es un tipo de reacción tardía, consistente en una lesión única de más de 8 centímetros de diámetro, eritematosa, violácea, o tonalidad oscura, bien delimitada, edematosa, que a veces evoluciona a ampolla, de localización preferente en área perioral, labios, genitales, perianal, o partes ácras de extremidades; suele acompañarse de escozor, dolor o prurito y aparece no antes de las 48 horas de tomar el fármaco sospechado. Muy frecuentemente causado por alergia a sulfamidas, por lo que en la actualidad al usar menos estos fármacos, se ven menos.

La Pustulosis Exantemática Aguda, se caracteriza por lesiones tipo pápulas eritematosas de varios milímetros que en 4-5 días evolucionan a pústulas estériles, localizadas en tronco y pliegues; suelen desaparecer en dos semanas, cursando con febrícula; como medicamentos responsables, sulfamidas, quinolonas, betalactámicos. En ella participan, atraídos por IL-18 producida por células T, los neutrófilos. Rara vez hay afectación de mucosas.

El Síndrome de Hipersensibilidad a medicamentos conocido como reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, drug reaction, eosinophilia, and systemic symptoms) es realmente raro, y se manifiesta como una enfermedad sistémica que cursa con eosinofilia, adenopatías, exantema, prurito y fiebre, afectación de órgano en especial hepatitis aguda, además, anemia, leucopenia, trombocitopenia, así mismo en ocasiones afectación de mucosas. Se presenta tras días o semanas de estar en tratamiento con el fármaco implicado, y el curso clínico es de 1-3 semanas. Tampoco es frecuente, pero dada la afectación multiorgánica es potencialmente grave. Los síntomas aparecen entre 2-28 días tras inicio de la toma del medicamento.

Tabla 3.

MEDICAMENTOS MAYORMENTE IMPLICADOS EN EL DRESS(7)	
<i>Anticonvulsivantes/Carbamazepina/Phenitoina</i>	27%
<i>Alopurinol</i>	31%
<i>Sulfamidas</i>	(12%)
<i>A. Glicopéptidos (Vancomicina)</i>	(11%)
<i>A. Betalactámicos</i>	(9%)

Por último el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la Necrolisis Epidérmica tóxica (Toxic Epidermal Necrosis–TEN- o Lyell Syndrom) son dos entidades o formas clínicas de una misma enfermedad, siendo muy grave, este último. Clínicamente se caracteriza por la aparición de un exantema a modo de lesiones eritematosas redondeadas, a veces en diana, de inicio en cara y tronco y posterior extensión a extremidades; esto suele ir precedido de síntomas catarrales de vías altas; A los pocos días de la aparición de cuadro cutáneo, la erupción se hace ampollosa, desprendiéndose prácticamente la epidermis (necrosis) por áreas amplias, lo que se conoce como signo de Nikolsky. Hay siempre una importante afectación de mucosas que es muy dolorosa. En la figura 7 se aprecian los medicamentos mayormente causantes de SJS/TEN.

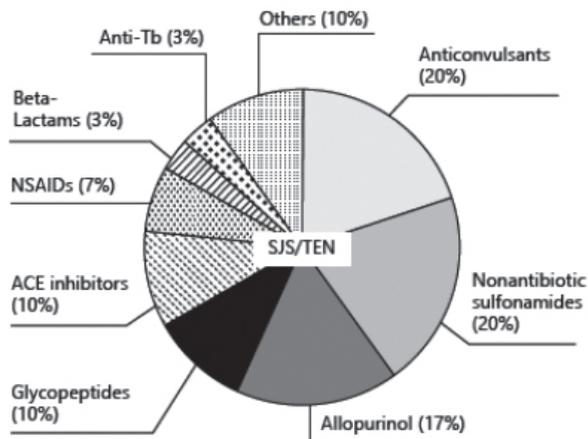


Figura 7. Medicamentos relacionados como agentes causantes del SJS/TEN (7).

Es una Reacción tipo IV- c mediada por células T citotóxicas productoras de: perforinas, Granzima B y FAST ligando, moléculas causantes de la muerte por apoptosis de los Keratinocitos. El daño a epitelio respiratorio y digestivo, así como la aparición de insuficiencia renal hace que la mortalidad sea elevada, acercándose al 30%, aún con tratamiento (corticoides, plasmaféresis, inmunoglobulinas).

6. Diagnóstico de las reacciones alérgicas por medicamentos

Una **anamnesis** súper detallada es lo más importante; hay que preguntar obviamente por la droga implicada, tiempo transcurrido entra la toma de esta y el inicio de los síntomas, e intentar una minuciosa descripción de los mismos, viendo si son típicos de alergia (prurito, urticaria ...) así como su duración. A veces solo con esto podemos establecer un diagnóstico de sospecha rotundo, o descartar alergia medicamentosa, solucionando de manera fácil un problema.

Métodos diagnósticos “**in Vitro**” hay pocos y con escasa rentabilidad diagnóstica. La detección IgE específica (CAP) al fármaco solo es útil en algunos casos de reacciones inmediatas, o aceleradas por betalactámicos; el porcentaje de positividades rara vez sobrepasa el 30% de los casos; y aun menos con relajantes musculares. Existen kits comerciales en ambos casos, para detectar IgE específica a penicilina, amoxicilina y cefuroxima. El test de de granulación de basófilos, lleva décadas en estudio pero su utilidad diagnóstica en general es de escasa utilidad; se mide la expresión de una molécula de superficie del basófilo, el marcador CD63, pero solo es detectable si estos están activados; se ha empleado con betalactámicos, relajantes musculares, quinolonas, pero los resultados nunca fueron concluyentes. En el futuro habrá que intentar mejorar esto en lo posible.

Los métodos diagnósticos “**in vivo**” son dos, los test cutáneos (TC) y las pruebas de provocación con el medicamento sospechado, lo que se conoce con Test de Provocación controlado con Placebo (TPCP), a doble ciego sería lo ideal, pero la mayoría de las veces, por operatividad suelen hacerse a simple ciego. Ninguno de ambos métodos diagnósticos están exentos de riesgo.

Los **TC**, han de estar bien estandarizados en cada caso, es decir con cada medicamento a una concentración peso/volumen, que en voluntarios sanos no sea irritante (falso positivo), y en pacientes, sea suficiente para dar una prueba positiva, sin general síntomas a nivel sistémico. ^(9,10) En primer lugar habría que realizarlas en prick y si este es negativo, por vía intradérmica (PID). En la mayoría de los medicamentos la PID da falso positivo; en el caso de los antibióticos betalactámicos la sensibilidad es aceptable, pero no hay que olvidar que ha habido reacciones sistémicas con los test cutáneos con estos antibióticos, incluso graves.

El **TPCP**, consiste en administrar el medicamento sospechado, con las debidas precauciones, al objeto de observar si da o no reacción alérgica al paciente. Obviamente esto lo haríamos tras la realización de TC, en caso de que fuesen posibles de realizar, naturalmente si son negativos. Se ha de hacer con una minuciosa metodología, que debiera incluir la administración de placebo (varias dosis, a intervalos como poco de media hora); el principio activo lo empezáramos a administrar a dosis muy infraterapéuticas (alrededor de 100 veces por debajo), e iríamos dando incrementos de dosis cada media/1 hora, hasta llegar a dosis terapéutica o aproximada. Normalmente si no hay ninguna reacción se da alguna dosis para casa, a tomar al día siguiente. Este procedimiento siempre ha de ir precedido de la firma de consentimiento informado por parte del paciente.

Alergia a antibióticos betalactámicos.

Por su alta prevalencia tal vez estos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) merecen dedicarle algo más de tiempo.

Las Penicilinas, antibióticos de primera elección ante las infecciones, son con diferencia los medicamentos que más frecuentemente desencadenan reacciones alérgicas, tanto inmediatas, mediadas por antibióticos IgE específicos y por Células T CD4 específicas, como tardías. Clásicamente se clasificaban en Penicilinas naturales, semisintéticas (ampicilina, amoxicilina), cefalosporinas, monobactamas, pero con la aparición de nuevos BL en los últimos 20 años, se considera según la estructura química que dos clases mayores (Penicilinas y Cefalosporinas) y cuatro clases menores (monobactamas, Carbapenemas, Oxacefemas y Clavamidas).

La alergia antibióticos betalactámicos (BL) es la primera casa de alergia a medicamentos, con una prevalencia de 0,7-10% de pacientes tratados y una reacción fatal entre 50-10000 tratados (Saxon et als. Ann Int Med 1987). Por otra parte el ser atópico y tener polimorfismo en el gen de IL4 (IL4RA I50V yQ551R) son factores de riesgo para ser alérgicos a BL (14)

Para entender esta tendencia a inducir reacciones alérgicas, es necesario observar la estructura del anillo BL, tienen un grupo carbonilo O=C que es muy reactivo, y en el que el átomo de oxígeno tira del par de electrones cercano haciéndose más negativo y propenso a combinarse fácilmente con el -NH₂ terminal de proteínas, en esta caso, las más de las veces, seroalbumina humana (HSA),

con enlace covalente, convirtiéndose en BL-HSA, complejo hapteno-carrier capaz de ser englobado por células dendríticas (APC) y presentado en el complejo HLA, al receptor TCR de linfocito T, que ya pone en marcha el proceso de producción de IgE específica, en posteriores contactos, desencadenará reacción.

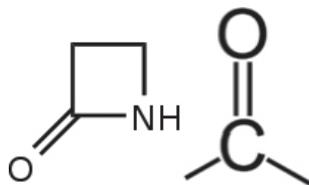


Figura 8. De manera muy resumida la estructura básica del anillo BL, y de su grupo carbonilo.

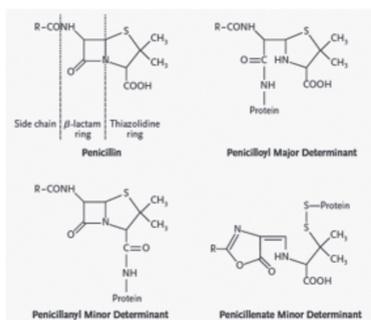


Figura 9. Estructuras de la Penicilina, con su cadena lateral, el anillo betalactámico y el anillo tiazolidínico, del determinante Mayor (BPO) y de dos determinantes menores.
(Tomado de *N Engl J Med* 2006;354:601-9).

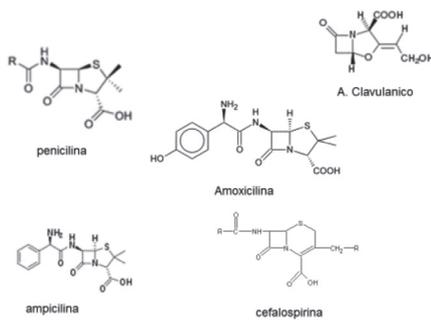


Figura 10. Estructuras de algunos BL de uso habitual. Así por ejemplo en la Penicilina, cuando R es un anillo bencénico con hidroxilo, tenemos amoxicilina, y así con otros radicales o cadenas laterales.

La combinación de la albumina con el grupo carbonilo del anillo BL, da lugar al determinante antigénico mayor conocido con bencilpeniciloil (BPO); otras veces la combinación es con el grupo carboxilo del anillo tiazolidinico, como se observa en la figura 9, dando lugar a determinantes antigénicos menores, como bencilpenicilanil, o penicilenato.

En la figura 10 se observan las estructuras químicas de algunos BL; se aprecia que hay cadenas laterales (R), dando lugar a distintos BL; y estas son responsables de distintas sensibilizaciones a BL de gran similitud en la molécula; de esta manera en la década de los 80 se demostró que hay pacientes alérgicos a amoxicilina y no a penicilina (15).

Entre Penicilinas y Cefalosporinas se estima una reactividad cruzada del 10%, dependiendo mucho de las cadenas laterales(16); para entender la importancia de estas, R idénticos implican alta reactividad cruzada, así en pacientes alérgicos a amoxicilina podrían tolerar diversas cefalosporinas, pero no cefadroxilo, que tiene misma R (17).

El procedimiento diagnóstico más coherente, ante una sospecha de reacción alérgica por un BL, hacer una determinación de IgE específica, si esta es negativa, prueba cutáneas primero prick y si negativas, intradérmicas, por último el test de provocación. Ante una sospecha clara de alergia a un BL, con una anamnesis muy clara, lo más práctico, salvo en caso excepcionales, que se requiera con suma necesidad el tratamiento con determinado BL, es recomendar como alternativas anti-bióticos No BL.

8. Reacciones por hipersensibilidad a AINES

Como ya hemos visto la Hipersensibilidad a AINES (HA) constituyen el 37% de consultas en Alergología, según estudio Alergologica 2015.

Ante todo los AINES son medicamentos cuya acción antiinflamatoria la ejercen por medio de un mecanismo común a todos ellos que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, que como sabemos interviene en el proceso de inflamación, por lo que al bloquear esta producción también colaboran al evitar el dolor que genera la estimulación de fibras nerviosas sensitivas en la inflamación.

Esto lo hace inhibiendo una enzima la ciclooxigenasa (COX), que existe en dos isoformas, COX-1 que es constitucional de todas las células, y COX-2 que es inducible, ambas tienen acción antiinflamatoria. (Figura 11)

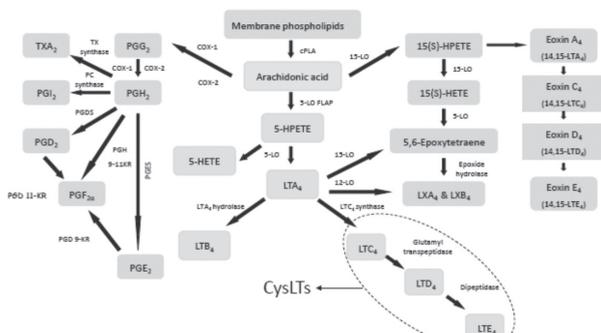


Figura 11. Síntesis de PG y Leucotriénos (LT), y los pasos donde interviene la COX-1 Y COX-2⁽¹⁸⁾

La potente inhibición de COX-1, bloquea la producción de prostaglandinas, tromboxano y prostaciclina y acarrea una regulación al alza de la actividad de Lipoxigenasa, aumentando la producción de LT capaces de generar, inflamación, broncoespasmo. La mayoría de los AINES clásicos- aspirina, metamizol, diclofenaco, ibuprofeno- son inhibidores potentes de ambas isoformas, el paracetamol, lo es débil, Celecoxib, Etoricoxib, solo son inhibidores COX-2., muy selectivos

La Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina (EREA), también conocida como ASA-Triada, Síndrome de Widal, Síndrome de Samter, Asma con Intolerancia a aspirina, es un fenotipo caracterizado por enfermedad respiratoria –asma, rinitis , poliposis nasosinusal- cuyos síntomas se manifiestan a los pocos minutos/horas de la ingesta de aspirina, u otros AINES COX-1. Lo pueden padecer entre 4,3 y 11 % de asmáticos.

Algo similar es lo que sucede en muchas Urticarias Crónicas que se exacerbaban horas después de la toma de AINES.

Hypersensitivity reactions	Time of reaction	Clinical manifestation	Type of reaction	Underlying disease	Putative mechanism
Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)	Immediate*	Rhinitis/asthma	Multiple NSAIDs hypersensitivity	Asthma/ rhinosinusitis/ nasal polyps	COX-1 inhibition
Urticaria exacerbated cutaneous disease (AECD)	Immediate*	Urticaria/angioedema	Multiple NSAIDs hypersensitivity	Chronic urticaria	COX-1 inhibition
Multiple NSAIDs-induced urticaria/angioedema (MNSAID-UA)	Immediate*	Urticaria/angioedema/ anaphylaxis	Multiple NSAIDs hypersensitivity	None	Unknown, presumably related to COX-1 inhibition
Single NSAIDs-IgE allergy	Immediate* (usually within 1 h)	Urticaria/angioedema/ anaphylaxis	Single drug induced	Atopy Food allergy Drug allergy	IgE mediated
Single NSAIDs-T cell reaction	Non-Immediate†	Fixed drug eruptions Severe bullous skin reactions Maculopapular drug eruptions Pneumonitis Aseptic meningitis. Nephritis Contact and photococontact dermatitis	Single drug induced	Usually none	T cell-mediated (Type IV) Cytotoxic T cells NK cells Other

Figura 12. Se describen los fenotipos de RH por AINES, así como tipo de reacción, manifestaciones clínicas, mecanismo sospechado. ⁽¹⁸⁾

El fenotipo más frecuente de HA, es la Urticaria/angioedema inducidos por intolerancia múltiple a AINES, aunque en alguna ocasión puede llegar a una anafilaxia; es bastante más frecuente en población atópica y puede producirse en minutos, incluso a las 24 horas, y como en los anteriores fenotipos, no es desencadenado por un mecanismo inmunológico específico, sino por la inhibición de COX-1 .

Estos tres fenotipos son el 76% de los casos de HA, en alguna casuística importante ⁽¹³⁾. Hay descritos fenotipos mixtos de afectación asmática y urticaria.

Bastante más raras veces se da la hipersensibilidad a un único AINE, donde el mecanismo desencadenante si es inmunológico específico, 24% en estudio ya comentado, ⁽¹³⁾ bien mediada por IgE, normalmente urticaria/angioedema inmediatos, que es más frecuente en atópicos, o bien reacciones no inmediatas, con un único AINE. Normalmente Reacciones de Hipersensibilidad tipo IV (Células T Citotóxicas), en este sentido hay casos descritos de Exantema fijo medicamentoso, Exantemas maculopapulares....

En cuanto a procedimiento diagnóstico, en la mayoría de los casos de HA, los test cutáneos no sirven para nada, solo en casos que como hemos visto sean por mecanismo inmunológico específico, que son muy minoritarios, en el resto de los fenotipos, la prueba de exposición controlada con placebo es lo único útil. En el caso de EREA, hay que realizar sucesivas espirometrias, valorando si hay caídas en el FEV1, considerándose válido descenso de 10-15% del basal. Son procedimientos muy laboriosos, debiéndose esperar al menos una hora entre cada paso de incremento de dosis. Se puede hacer oral, o por vía inhalatoria nasal (con acetil salicilato de lisina, o ketorolaco).

Un procedimiento práctico y que ahorra tiempo, es, en casos de anamnesis clara de reacción con más de un AINE, hacer test exposición, que en este caso sería de tolerancia con COX-2 controlado con placebo en días distintos.

9. ¿Que hacer ante la sospecha de una alergia a medicamentos?

Ante una clara sospecha de Una RAM, basada en una minuciosa anamnesis, lo que siempre no es posible, la actitud a tomar es la recomendación de medicación alternativa, evitando complicaciones. Esto siempre no es posible y hay que intentar hacer un estudio diagnóstico.

Las más de las veces, el estudio no termina con un TPCP porque en muchos de los casos, la sospechada RAM, es una reacción grave y correríamos riesgos innecesarios. Lo que se hace es una Prueba de Exposición Controlada (PEC), con medicación alternativa, siempre recurriríamos a comprobar que el paciente puede tolerar una medicación alternativa.

10. Sumario

La alergia a medicamentos es un problema de gran relevancia en la práctica clínica cotidiana, y su diagnostico requiere un elevado coste en cuanto a utilización de recursos sanitarios humanos, y como hemos visto NO está exento de riesgos para el paciente.

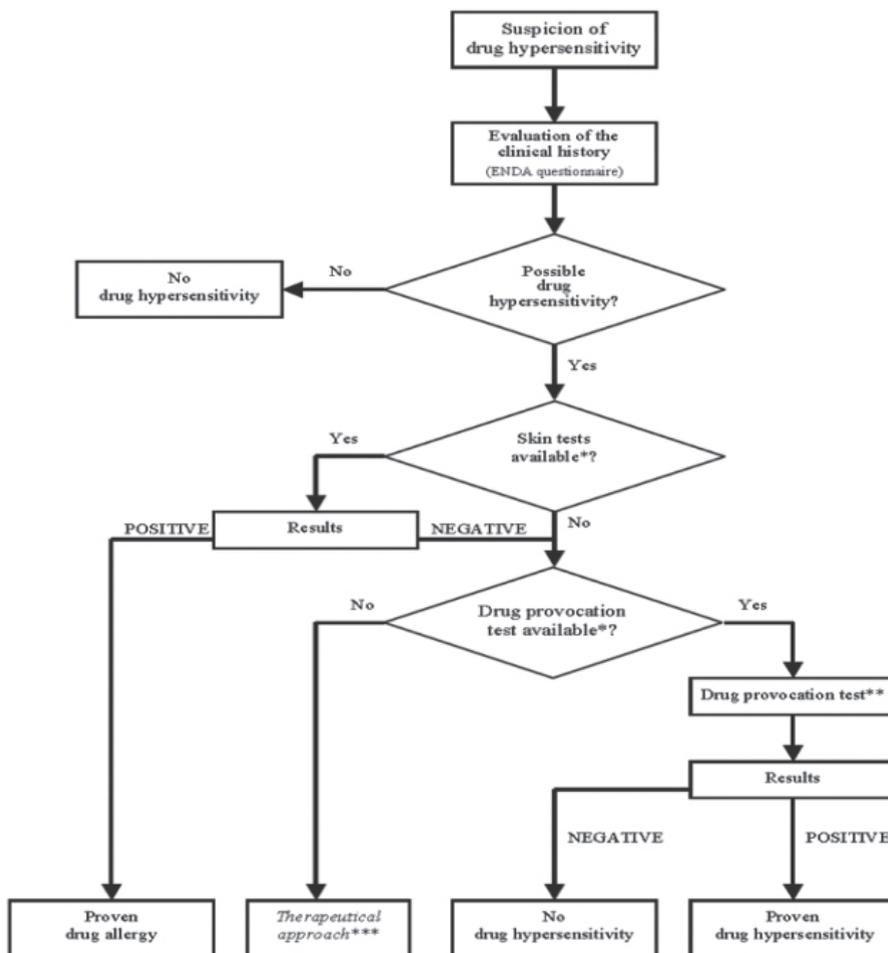


FIGURA 4. Arbol de decisiones ante una sospecha de Alergia a Medicamentos, tomado de P. Demolí, N. F. Adkinson, K. Brockow, M. Castells, et als. International Consensus on drug allergy, POSITION PAPER. Allergy 2014; 69: 420–437., y cuyo resumen es: anamnesis más o menos clara, elegir medicación alternativa si la hay.

Con gran diferencia los antibióticos betalactámicos y los AINES son los medicamentos mayormente responsables de RHM, constituyendo casi el 80% de los casos.

Es del mayor interés diferenciar entre reacciones tipo A, los clásicos efectos secundarios y colaterales, que constituyen casi el 80% de todas las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), y las de tipo B, conocidas como Reacciones de Hipersensibilidad a Medicamentos (RHM), y que no sobrepasan el 15% de todas las RAM.

Dentro de lo que son las RHM, las mediadas por mecanismo inmunológico específico, la estrictamente RA, si constituyen un grupo muy elevado. Su diagnóstico como hemos visto se sustenta en una buena anamnesis, que no siempre es posible, y en la Prueba de Exposición, recordemos, siempre controlada con placebo, porque los métodos in vitro y las Pruebas Cutáneas son de muy escasa rentabilidad diagnóstica.

Y como resumen de todo, si tras una buena anamnesis, sospechamos alergia a un medicamento, lo más acertado es recomendar medicación alternativa siempre que sea posible.

11. Bibliografía

- 1) TANNO L.K., et al, (2018), «on behalf of the Joint Allergy Academies. What can we learn in drug allergy management from World Health Organization's international classifications? », *Allergy* 73, pp.987-992.
- 2) RAWLINS M.D., et al, (1977), «Pathogenesis of adverse drug reactions», en DAVIES D.M. (eds.), *Textbook of adverse drug reactions*, Oxford, Oxford University Press, pp. 10.
- 3) DEMOLY P., et al, (2014), «International Consensus on drug allergy», *Allergy* 69, pp. 420–437.
- 4) Hipersensibilidad a medicamentos. *Alergologica* 2015. SEAIC 2017. <https://www.seaic.org/inicio/en-portada/alergologica-2015.html>
- 5) MULLINS R., et als, (2013), «Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013», *Clinical Experimental Allergy* 46, pp. 1099-1110.

- 6) KANNY G., et als, (2005), «Severe Drug Allergy: the First 100 cases Declared to Allergy Vigilance Network», *J Allergy Clin Immunol* 114.
- 7) MIN-SUK Y., et als, (2013), «Clinical features and prognostic factors in severe cutaneous drugs reactions», *Int Arch Allergy Immunol* 162, pp. 346-54.
- 8) SCHNYDER B., et als. (2015), «Pathogenesis of drug allergy-current concepts and recent insights», *Clin&Experimental Allergy* 45, pp. 1376-1383.
- 9) BROCKOW K., et als. (2013), «Skin test concentration for systemically administered drugs- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper», *Allergy* 68, pp. 702-712.
- 10) MIRANDA A., et als. (1989), «Estudio Clínico y Diagnóstico de la Alergia a Medicamentos», en Libro de Ponencias XVIII Reunion de Alergólogos e Inmunólogos del Sur, Caceres, pp. 185-250
- 11) OUSSALAH A., et als, (2016), «Genetic variants associated with drugs-induced immediate hypersensitivity reactions: a PRISMA-compliant systematic review», *European Network on Drug Allergy (ENDA) of EAACI, Allergy* 71, pp. 443–462.
- 12) PICHLER W., et als. (2015), «Drugs Hypersensitivity: How Drugs stimulate T cells via Pharmacological interaction with Immune Receptors», *Int Arch Allergy Immunol* 168, pp. 13-24.
- 13) DOÑA I., et als, (2010), «Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response», *Clin Experimental Allergy* 41, pp. 86-95.
- 14) CORNEJO-GARCIA JA, et als, (2012), «Biological and genetic determinants of atopy are predictors of immediate type allergy to betalactams, in Spain», *Allergy* 67, pp. 1181-85.
- 15) BLANCA M., et als. (1988), «Anaphylaxis but good tolerance to benzyl penicillin in vivo and in vitro studies of specific IgE antibodies», *Allergy* 43, pp. 508-510.
- 16) BLANCA M., et als., (1989), «Cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: clinical and immunologic studies», *J Allergy Clin immunol* 83, pp.381-5.

- 17) MIRANDA A., et als, (1996), «Cross-reactivity between penicillins and cephalosporins with the same side chain», *J Allergy Clin Immunol* 98, pp. 671-7.
- 18) AYUSO P., et als. (2013), «Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs», *Clin Experimental Allergy* 43, pp. 1097-1109.