

# AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Manuel Alcántara Villar  
(Coordinador)



## CAPÍTULO 3

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

**J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, M. JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ,  
BRENDA A. CORONEL GONZÁLEZ.**

*Servicio de Alergología. HU Clínico San Cecilio. Granada*

#### **1. Generalidades**

Las reacciones alérgicas a los medicamentos son reacciones impredecibles que se presentan en relación directa con la administración de un fármaco y que clínicamente pueden expresarse con distinta gravedad incluso con riesgo vital. El diagnóstico incluye pruebas de laboratorio, pruebas cutáneas y pruebas de exposición controlada o pruebas de provocación. Los procedimientos diagnósticos no tienen un gran valor predictivo, así que solo se deben realizar si en el pasado el paciente tuvo una reacción, para identificar el medicamento causante. De entrada, cuando se confirma la alergia a un medicamento, este se debe evitar en el futuro, incluyendo los fármacos relacionados estructuralmente con él. En el caso de que un fármaco resulte imprescindible, y a falta de tratamiento alternativo, se puede llevar a cabo una desensibilización al medicamento en cuestión. Como agentes causales de Alergia a fármacos se encuentran los antibióticos, la aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los contrastes yodados para radiología, los anticonvulsivantes, ciertos antihipertensivos, colirios y hormonas,

fármacos quimioterápicos e incluso, de forma excepcional, los corticoides. La frecuencia se relaciona con su uso en la práctica clínica habitual.

## 2. Definiciones

Las reacciones alérgicas a fármacos entran a formar parte de un grupo de reacciones más amplio que estaría en relación con la administración de un fármaco. Según el Informe Técnico de la OMS número 425 y Directiva 93/39 de la UE la reacción adversa a fármacos se define como:

“Cualquier respuesta nociva no intencionada a dosis normalmente utilizadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades, o para modificar funciones fisiológicas”.

Desde la primera clasificación de Rawlins y Thompson en 1977, sucesivas actualizaciones distinguen dos tipos de Reacciones, A y B que se recogen en la Tabla 1.

La mayoría de las reacciones adversas a medicamentos (RAM), hasta el 80%, no responden a mecanismos inmunológicos, se relacionan con los efectos farmacológicos conocidos del fármaco y, por ello, son previsibles o evitables. Este tipo de reacciones se denominan de tipo A, ejemplos de este tipo de reacciones son las relacionadas con la toxicidad, efectos colaterales o secundarios inmediatos, y teratogenicidad.

Las reacciones alérgicas a medicamentos se engloban en las de tipo B (no previsibles, no evitables) que solo suponen un 20% de todas las RAM y se deben a respuestas anómalas de una pequeña parte de la población. Pueden deberse a intolerancia, idiosincrasia o hipersensibilidad resultante de una respuesta inmune (Tabla 1).

Más recientemente El Consenso Internacional de alergia a fármacos recomienda el término reacción de hipersensibilidad (RH) para las reacciones adversas no previsibles que asemejan clínica de alergia, y se reserva el término de reacción alérgica (RA) cuando se demuestra que se produce por un mecanismo inmunológico, mediado por anticuerpos específicos células T (6).

Tabla 1. Reacciones adversas a medicamentos.

<b>Reacción</b>	<b>Ejemplos</b>
<b>Tipo A: reacciones que pueden afectar a cualquier persona con dosis y exposición suficiente. Son predecibles a partir de las propiedades farmacológicas conocidas del fármaco</b>	
– Sobredosis	– Fallo hepático por paracetamol
– Efectos colaterales	– Náuseas y cefalea con metilxantinas
– Efectos secundarios o indirectos	– Candidiasis orales con corticoides inhalados
– Interacciones	– Elevación del nivel sérico de digital, con eritromicina
<b>Tipo B: reacciones de hipersensibilidad a medicamentos que se restringen a un pequeño grupo de población</b>	
– Intolerancia: efectos adversos dosis subterapéuticas	– Acúfenos, con un único comprimido de aspirina
– Idiosincrasia (farmacogenética): efecto no atribuible a propiedades farmacológicas, ni a respuesta inmune	– Anemia tras el uso de fármacos antioxidantes, en pacientes de deficiencia de G6PD
– Reacciones inmunológicas a medicamentos (alergia)	– Anafilaxia por antibióticos betalactámicos
<i>Modificada de: Celik G, Pichler WJ, Adkinson NF Jr. Drug Allergy. En: Middleton's Allergy Principles &amp; Practice, 7th ed, Adkinson NF, et al. (eds). Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009. p. 1205-26.</i>	

### 3. Clasificación

Clínicamente las reacciones de hipersensibilidad a fármacos son muy heterogéneas y comúnmente son clasificadas como inmediatas o no inmediatas/tardías dependiendo de su inicio durante el curso del tratamiento:

- Inmediatas: ocurren generalmente en la primera hora y pueden aparecer hasta 6 horas tras la administración (urticaria, angioedema, rinitis, conjuntivitis, broncoespasmo, clínica gastrointestinal aguda con dolor abdominal, vómito y diarrea, anafilaxia).
- No inmediatas/tardías: pueden ocurrir en cualquier momento tras la primera hora de administración, generalmente tras varios días de tratamiento y con frecuencia asociadas a un mecanismo alérgico dependiente de células T (urticaria retardada, erupción maculopapular, exantema fijo, vasculitis,

necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pústulosis exantemática aguda generalizada (AGEP), exantema intertriginoso flexural simétrico o afectación órgano-específica).

En la Figura 1 se muestran la distribución en el tiempo de estos dos tipos de reacciones de hipersensibilidad. Se incluye, también la reacción “acelerada”, antiguamente considerada y que desde una vista fisiopatológica podría explicar la utilidad de algunas técnicas diagnósticas “in vivo” (lecturas tardías de pruebas cutáneas, patch-test, etc.).

Esta clasificación, considerada como de trabajo, es muy importante en la práctica clínica. En cualquier caso, una descripción precisa de la morfología y cronología es obligatoria, teniendo en cuenta además otros factores como: vía de administración, metabolismo del fármaco, presencia de cofactores o administración concomitante de otro fármaco lo cual podría acelerar o enlentecer el inicio o la progresión de la reacción (6).

Inmunológicamente, los fármacos son capaces de inducir todos los tipos de reacciones descritas por Gell y Coombs y revisadas por Pichler (14), pero las más comunes son las mediadas por células T e Inmunoglobulina E (Tabla 2).

Figura 1. Cronología de las Reacciones de Hipersensibilidad por fármacos.

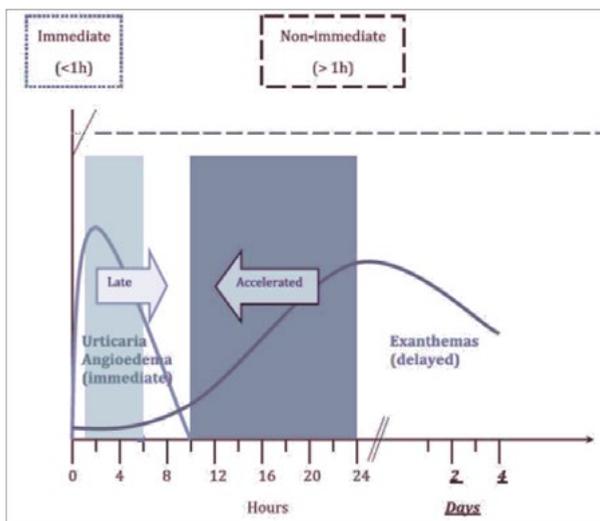


Tabla 2. Clasificación inmunológica de las reacciones alérgicas.

**Clasificación inmunológica de las reacciones alérgicas**  
Gell y COOMBS (1968) y revisada por Pichler (2003)

	Tipo	Mediado	Patogenia	Presentación clínica
	I	IgE	Degranulación de mastocitos y basófilos	<i>Urticaria, anafilaxia</i>
	II	IgG/IgM	Lisis celular	<i>Citopenias</i>
	III	IgG/IgM	Deposición de inmunocomplejos	<i>Vasculitis</i>
	IVa	IFN- $\gamma$	Activación de monocitos, macrófagos	<i>Eccema</i>
	IVb	IL-4, IL-5	Activación de eosinófilos	<i>Exantema maculopapuloso/buloso</i>
	IVc	Perforina, granzimaB	Citotoxicidad	<i>Exantema maculopapuloso/buloso/pustular</i>
	IVd	IL-8	Quimiotaxis y activación de neutrófilos	<i>Exantema pustuloso</i>

#### 4. Peculiaridades clínicas

Las manifestaciones típicas de las Reacciones Adversas (RRAA) por fármacos han sido ya referidas en el apartado anterior de clasificación, no obstante, existen dos situaciones que por su importancia o frecuencia es preciso destacar:

##### 4.1. Signos de gravedad de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)

El abordaje del paciente con presunta RAM, en la fase aguda, implica los siguientes pasos: 1) realizar una historia completa de los medicamentos tomados (tipos, dosis, duración); 2) descripción detallada de los síntomas y signos y su evolución; 3) examen completo de la piel y las membranas mucosas y 4) búsqueda de signos de peligro / gravedad, que incluyen síntomas de alarma, así como algunos parámetros de laboratorio (Figura.2) (3).

Figura 2. Signos y síntomas de las RRAA.

Inicio súbito de síntomas multisistémicos	Descenso de presión arterial	Shock anafiláctico
Dificultad inspiratoria, disfonía, sialorrea		Edema laríngeo
Dolor cutáneo	Ampollas y bullas cutáneas	SJS/TEN
Lesiones en diana atípicas	Signo de Nikolsky	
Erosión de mucosa (≥ 2 mucosas)	Alteración hematológica (leucopenia, trombopenia) Elevación de urea, creatinina	
Fiebre ≥38,5° C	Linfadenopatía (≥2 localizaciones)	DRESS
Extensión cutánea ≥50%	Eosinofilia, linfocitos atípicos	
Edema centofacial	Elevación de transaminasas Proteinuria	
Pápulas purpúricas	Alteración hematológica (excluida trombopenia)	Vasculitis
Necrosis	Proteinuria, elevación de urea, creatinina Hipocomplementemia	

Bircher AJ. Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005. Pp. 201-207.

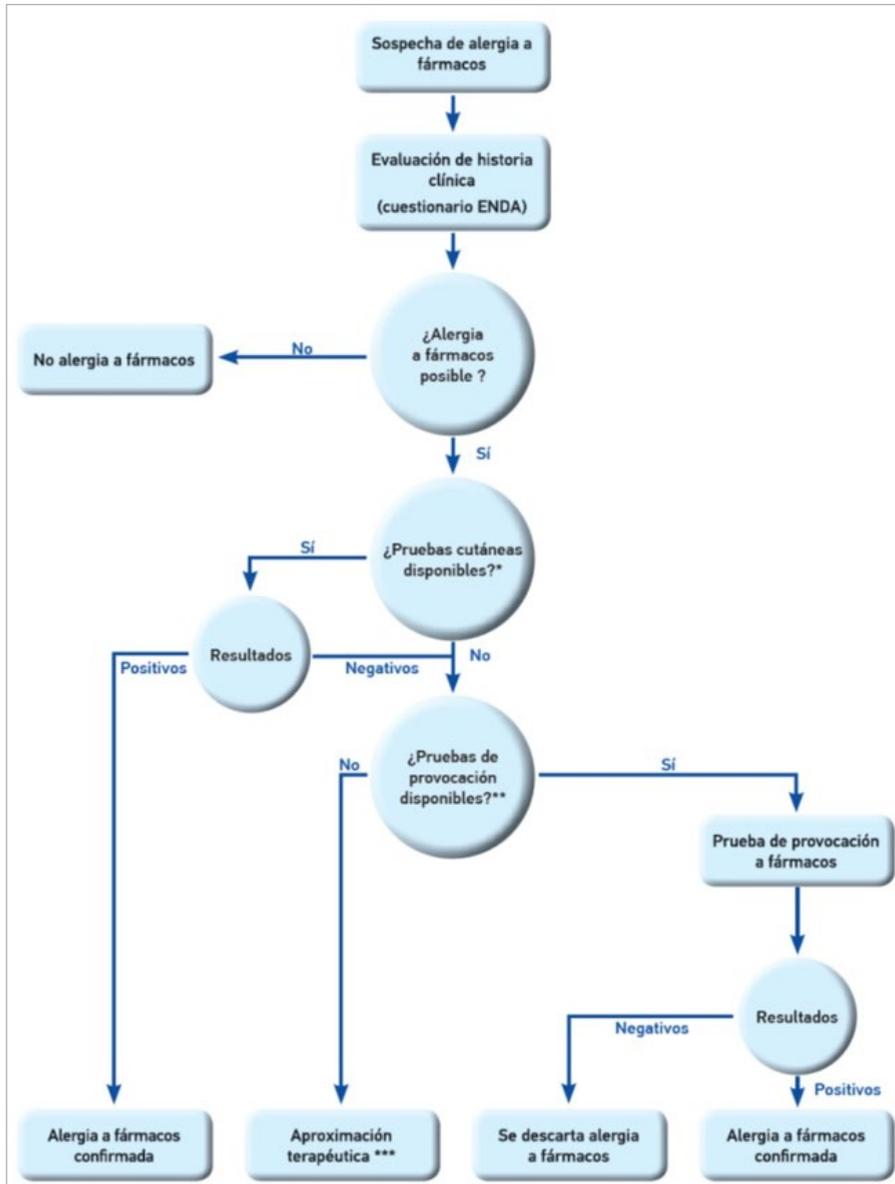
#### 4.2. Síndrome de hipersensibilidad a múltiples fármacos

Aproximadamente un tercio de los pacientes que consultan en una unidad de alergia a medicamentos informan de la implicación de más de un fármaco en su RAM y que en caso confirmación se correspondería con el conocido como Síndrome de hipersensibilidad múltiple a fármacos, el cual habrá que diferenciar la reactividad cruzada (debido a similitudes estructurales, metabolismo común vías o mecanismos farmacológicos), o de la exacerbación de una reacción en curso por el cambio temprano de la terapia a un fármaco nuevo. Otra situación que también tendríamos que excluir sería el síndrome de intolerancia que incluye a pacientes con intolerancia a tres o más medicamentos ni estructural ni farmacológicamente relacionados y sin confirmación después de la evaluación y posiblemente impulsado por la ansiedad del paciente.

### 5. Diagnóstico

El diagnóstico en alergia a fármacos se basa en la historia clínica, pruebas de laboratorio disponibles y pruebas in vivo (pruebas cutáneas y test de exposición controlada o prueba de provocación con fármaco) siguiendo el Algoritmo que propone el Consenso Internacional de Alergia Fármacos (ICON) (6). Figura 3.

Figura 3. Algoritmo Consenso Internacional de Alergia a Fármacos (ICON).



### **5.1. Historia clínica**

En base a los datos obtenidos de la anamnesis, se planteará el resto del estudio alergológico y la necesidad o no del mismo. Es fundamental la diferenciación entre reacción inmediata o tardía. Se debe obtener el máximo de información sobre los síntomas de la RAM, detallando la cronología de los síntomas sugerentes de alergia, los posibles fármacos implicados y los antecedentes del paciente. Un modelo para la historia clínica en sospecha de Alergia a Fármacos es el cuestionario ENDA, publicado por la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (7). En muchos casos la clínica es solo cutánea o acompañada de otros síntomas, siendo necesario conocer las características clínicas de las lesiones cutáneas, especial interés será identificar aquellos signos y síntomas de peligro / gravedad, así como algunos parámetros de laboratorio, recogidos en la Figura 2 y que condicionaran el procedimiento diagnóstico y en especial reexposición al fármaco.

### **5.2. Pruebas de laboratorio**

Salvo alguna excepción como la determinación de IgE Específica para los determinantes antigénicos de Penicilina G, la mayoría de los métodos biológicos disponibles carecen de sensibilidad, aunque se les supone alta especificidad (>90%). Los resultados deben interpretarse con precaución puesto que el resultado negativo no excluye la causalidad del fármaco ni el resultado positivo demuestra inequívocamente su implicación.

Durante la fase aguda de la reacción alérgica a un fármaco, la medición de histamina o triptasa pueden confirmar una participación de basófilos y mastocitos cualquiera que sea la causa de la desgranulación. Pruebas de activación de basófilos con lectura de citometría de flujo son prometedores y actualmente se encuentran en proceso de validación para ciertas drogas.

### **5.3. Pruebas cutáneas**

Son de utilidad tanto en su variante intraepidérmica o Prick-Test como en prueba intradérmica con lectura inmediata (15 minutos) en reacciones inmediatas; además, la prueba intradérmica en lecturas secuenciales (p.ej. 6, 24 o 48 horas) así como las epicutáneas, ayudan al diagnóstico de las reacciones tardías. Se deben

suspender previamente los antihistamínicos y corticoides. Se recomienda el Prick-Test para la detección inicial debido a su simplicidad, rapidez, bajo costo y alta especificidad. La prueba Intradérmica se realiza cuando el Prick-Test es negativo.

Las pruebas cutáneas deberían realizarse con los preparados comerciales disponibles para el estudio de reacciones de hipersensibilidad a Betalactámicos o con la forma inyectable intravenosa del fármaco implicado. Su sensibilidad y valores predictivos varían, dependiendo del fármaco culpable y la forma clínica de presentación. Parecen ser “buenos” para las reacciones a antibióticos betalactámicos, anestésicos relajantes musculares, sales de platino y heparinas, pero de moderada baja utilidad para la mayoría de los demás fármacos (5).

#### **5.4. Tests de Provocación**

Representan el “gold standard” para establecer o excluir la responsabilidad de la droga en la reacción de hipersensibilidad, sea esta mediada o no inmunológicamente.

Consiste en administrar el fármaco sospechoso, en dosis progresivamente crecientes y a intervalos fijos, hasta alcanzar la dosis terapéutica o aquella que produzca una reacción adversa.

No están exentos de riesgos y, por tanto, suelen estar restringidos a Servicios y Unidades especializadas con los medios necesarios y personal capacitado con experiencia para tratar las reacciones que puedan producirse. Se recomienda realizarlos, tras 4–6 semanas desde la reacción, en presencia de estabilidad clínica y ausencia de embarazo o enfermedad intercurrente grave.

Los Test de provocación esta contraindicados en reacciones no controlables o que pongan en peligro la vida: reacciones cutáneas Graves (SJS, TEN, DRESS, vasculitis, AGEP), alteraciones hematológicas u orgánicas y en caso de anafilaxia tras una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio.

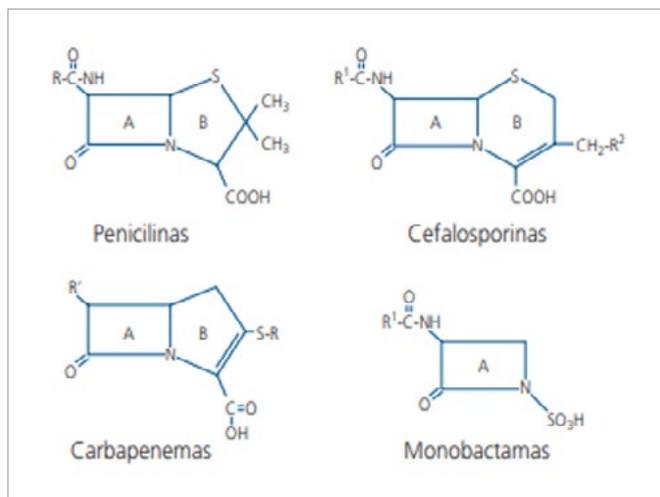
### **6. Alergia a antibióticos betalactámicos**

Los antibióticos betalactámicos (BL) son fármacos de primera elección para el tratamiento de numerosas infecciones bacterianas. Son causa frecuente de reacciones alérgicas a medicamentos, por un mecanismo inmunológico específico, aunque se desconoce su prevalencia e incidencia en la población general. En un

estudio realizado en población española, en el análisis de 1683 pacientes confirmados como alérgicos mostró que el diagnóstico más frecuente fue la hipersensibilidad múltiple a AINE (47,29%), seguido de las reacciones inmediatas a BL (18,12%), siendo la amoxicilina, combinada o no con clavulánico el BL más frecuentemente implicado (9)

Según su estructura química se clasifican en dos clases mayores, las penicilinas y las cefalosporinas, y en cuatro clases menores, monobactámicos, carbapenémicos, oxacefémicos y clavámicos. Se caracterizan por poseer un anillo común de cuatro carbonos denominado anillo betalactámico (A), que da nombre al grupo. Este anillo se funde con otro anillo, que en el caso de las penicilinas es una tiazolidina (B) de cinco carbonos, en las cefalosporinas es una dihidrotiazina (B) de cinco carbonos y para los carbapenémicos (B), un anillo de cinco carbonos. Los monobactámicos tan solo poseen un anillo, que es el BL (Figura 4). Todos los BL poseen al menos, una cadena lateral que es la responsable de las diferencias dentro de cada grupo, y algunos grupos como las cefalosporinas, carbapenemas y oxafemas poseen dos cadenas laterales. Estas diferencias en su estructura química es importante conocerlas, porque van a explicar que algunos den reacciones y otros puedan ser bien tolerados (18).

Figura 4. Estructura general de los grupos principales de antibióticos betalactámicos.



## 6.1. Mecanismos inmunológicos

Las reacciones alérgicas a los antibióticos betalactámicos pueden estar producidas por diferentes mecanismos inmunológicos, siendo las más frecuentes las mediadas por anticuerpos IgE específicos o por células T. Los BL, se consideran, inmunológicamente haptenos, al ser moléculas de bajo peso molecular necesitan unirse a moléculas transportadoras para inducir una respuesta inmunológica, por tanto, en las reacciones mediadas por anticuerpos IgE, los anticuerpos IgE específicos frente al fármaco se unen a receptores de alta afinidad (FCεRI) de la superficie de mastocitos tisulares y los basófilos circulantes, provocando la degranulación de estas células y la liberación de sus mediadores inflamatorios. En el caso de las reacciones mediadas por células T, la unión fármaco-molécula portadora interactúan con células T específicas a través de los receptores de las células T. Estas células liberan mediadores proinflamatorios y citocinas, las cuales atraen a monocitos, macrófagos y otras células T que son responsables de mediar la respuesta inflamatoria.

## 6.2. Manifestaciones clínicas

Los antibióticos BL provocan reacciones alérgicas inmediatas y no inmediatas o tardías. Las primeras aparecen dentro de la primera hora tras el consumo del fármaco y están mediadas por anticuerpos IgE específicos, y clínicamente se van a caracterizar por la aparición de urticaria con o sin angioedema, anafilaxia o choque anafiláctico. Las reacciones no inmediatas ocurren más de una hora después de la exposición al fármaco y pueden ser mediadas por células T. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por la aparición de exantema maculopapular o urticaria, aunque pueden ser reacciones cutáneas y órgano específicas más graves.

En función del reconocimiento de las diferentes estructuras de los antibióticos BL las reacciones tanto inmediatas y no inmediatas se pueden clasificar en reacciones selectivas y con reactividad cruzada. Las reacciones selectivas son aquellas que habiendo tenido una reacción a un BL toleran otro BL con estructura química diferente. Los casos más frecuentes son las reacciones selectivas a Amoxicilina, es decir han presentado una reacción con este fármaco y toleran la administración de penicilina. También se ha descrito reacciones selectivas a cefalosporinas y ácido clavulánico (18).

### **6.3. Diagnóstico**

En el diagnóstico de las reacciones alérgica a BL, sigue siendo muy importante la realización de una historia clínica minuciosa y completa. El diagnóstico se completa con otros métodos diagnósticos.

#### **6.3.1. Pruebas cutáneas**

En las reacciones inmediatas se comienza con la realización de una prueba intraepidérmica y, si la respuesta es negativa se sigue con una prueba intradérmica. En el caso de las reacciones no inmediatas se puede realizar una prueba Epicutánea.

Para realizar pruebas cutáneas disponemos de preparados estandarizados de referencia, los denominados determinantes antígenicos mayores PPL (benzylpeniciloil-poli-L-lisina) y menores (MDM) de la penicilina. En el caso del MDM el número de determinantes menores inicialmente incluidos era mayor, pero posteriormente se restringió a una mezcla de BP y ácido bencilpeniciloico (MDM, Diater, España). Recientemente solo se comercializa el determinante menor más estable, el ácido bencilpeniloico y se denomina DM, y el determinante mayor BP-OL, ambos reactivos de BP se denominan DAP (Diagnostic Allergy Penicilin, Diater) (18). También se realizan pruebas cutáneas con otros determinantes, siendo el más útil la Amoxicilina, el Ácido clavulánico y Cefalosporinas.

La sensibilidad de las pruebas cutáneas utilizando todos los determinantes es de un 70% en las reacciones inmediatas y menor del 10% en las no inmediatas (13).

#### **6.3.2. Pruebas de laboratorio**

Se realiza la cuantificación de anticuerpos IgE específicos frente a penicilina, amoxicilina y cefalosporinas. El método comercialmente disponible es el CAP-System que se basa en la detección de complejos hapteno-molécula-portadora-anticuerpo, que se revelan con fluorescente. El rango va de 0,35 a 100 KU/L, con un punto de corte de más de 0,35 KU/L para los resultados positivos y menor de 0,35 KU/L para los negativos (18).

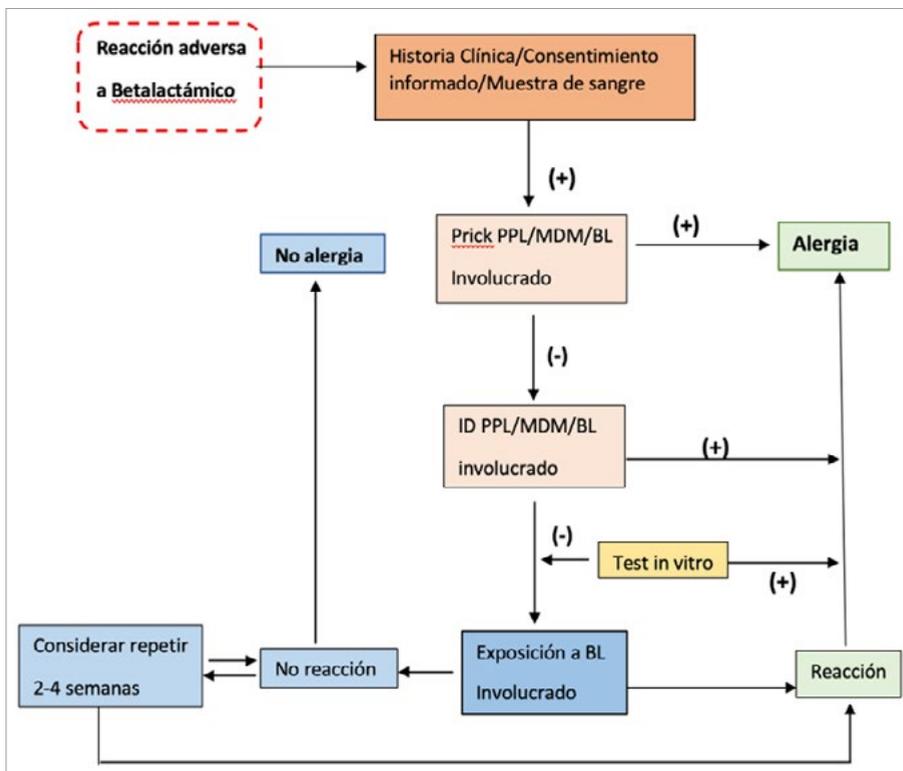
Disponemos de otros métodos de laboratorio como la prueba de activación de basófilos, útil en reacciones inmediatas y la prueba de transformación linfocitaria, indicada en el diagnóstico de reacciones no inmediatas. Estos dos últimos métodos no suelen ser usados en la práctica clínica habitual de las consultas de Alergia.

### 6.3.3. Prueba de exposición a simple ciego controlada con placebo

Dado que la sensibilidad de las pruebas cutáneas y los métodos in vitro disponibles en la actualidad no son óptimas, la prueba de exposición a simple ciego y controlada con placebo se convierte en la prueba para realizar el diagnóstico de una reacción alérgica. Siempre se debe realizar bajo un control médico y valorar el riesgo beneficio en la realización de la prueba.

En la Figura 5 se expone un algoritmo de diagnóstico en las reacciones alérgicas a BL.

Figura 5. Algoritmo para el diagnóstico de la alergia a betalactámicos.



#### **6.4. Reactividad cruzada**

La presencia de la cadena lateral en estos antibióticos permite explicar la reactividad cruzada entre penicilina y cefalosporinas. Se ha estudiado que la reactividad cruzada es de un 10% entre penicilinas y cefalosporinas con diferente cadena lateral y aumenta a un 30% cuando las cadenas laterales en posición R1 son idénticas. La reactividad cruzada con cefalosporinas de segunda y tercera generación es menor aún y esto es debido a la diferencia entre sus estructuras químicas. La reactividad cruzada entre penicilinas con derivados, como imipenem, meropenem y ertapenem es alrededor de un 1% en población adulta e infantil (15).

#### **7. Alergia a AINEs (Antinflamatorios No Esteroides)**

En la actualidad los AINE son los fármacos más frecuentemente implicados en las reacciones de hipersensibilidad a fármacos. En un estudio realizado en una población española alérgica a fármacos, el diagnóstico más frecuente fue el de la hipersensibilidad múltiple a AINE (47,29%) seguida de la alergia a antibióticos BL (9).

Según los mecanismos implicados, se han descrito dos tipos de reacciones de hipersensibilidad a AINE: reacciones mediadas por un mecanismo no inmunológico y reacciones mediadas por un mecanismo inmunológico.

Las mediadas por un mecanismo no inmunológico, anteriormente denominadas de intolerancia o idiosincrasia, son las más frecuentes y, su patogénesis está relacionada con el mecanismo de acción de los AINE por inhibición de la COX-1. Este mecanismo provoca una alteración en el metabolismo de la síntesis de los eicosanoides, desencadena un aumento en la producción de leucotrienos, provocando inflamación y broncoespasmo. Todos los AINE con capacidad para inhibir la COX-1 son susceptibles de producir síntomas, existiendo reactividad cruzada entre ellos independientemente de su estructura química.

Las reacciones mediadas por un mecanismo inmunológico se conocen como selectivas, es decir, son limitadas a un AINE concreto o grupo de AINE, con una estructura similar, por lo que van a presentar una tolerancia a otros AINE con estructura diferente. El mecanismo inmunológico implicado puede ser humoral, mediado por anticuerpos IgE específicos, o celular mediado por células T efectoras.

## 7.1. Clasificación y manifestaciones clínicas

En 2013, la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EACCI) propone una clasificación de las reacciones de hipersensibilidad por AINE (10). En la Tabla 3 se representa esta clasificación.

Tabla 3. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a AINE, de la EAACI, 2013.

Tipo de Reacción	Manifestación clínica	Cronología de la reacción	Enfermedad subyacente	Patrón de reactividad	Mecanismo implicado
Enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA)	Asma/rinitis	AGUDA (inmediata o varias horas después)	Asma/ rinosinusitis	Reactividad cruzada (múltiple)	Inhibición COX-1
Enfermedad cutánea exacerbada por AINE (ECEA)	Habones y/o angioedema		Urticaria crónica		Inhibición COX-1
Urticaria/Angioedema inducido por AINE (UAIA)	Habones y/o angioedema		No patología crónica		Desconocido o Inhibición COX-1
Anafilaxia o Urticaria/Angioedema inducido por un AINE (UAAIUUA)	Habones/Angioedema /anafilaxia		No patología crónica	No reactividad cruzada (selectivo)	Mediado IgE
Reacción de hipersensibilidad no inmediata inducida por AINE (RHNIA)	Varios síntomas y órganos afectados	Tardía (>24h)	No patología crónica	No reactividad cruzada	Mediado por células T

Siguiendo esta clasificación, distinguimos 5 fenotipos, tres de ellos mediados por un mecanismo no inmunológico: la enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA), la enfermedad cutánea exacerbada por AINE (ECEA) y la urticaria/angioedema inducido por AINE (UAIA), y dos por un mecanismo inmunológico: la urticaria/angioedema o anafilaxia inducida por un único AINE (UAAIUUA) y las reacciones de hipersensibilidad no inmediata inducidas por AINE (RHNIA).

- **La enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA).** Se ha conocido como ASA-Triada, síndrome de Widal, Síndrome de Samter, Asma con Intolerancia a aspirina. Es un fenotipo caracterizado por presentar asma, rinitis, poliposis nasales y, con la toma de aspirina, u otros AINES inhibidores de la COX-1 presenta exacerbación de la sintomatología respiratoria. Es un patrón de reactividad cruzada a múltiples AINE con estructura química diferente.
- **Enfermedad cutánea exacerbada por AINE (ECEA).** Se caracteriza porque los pacientes presentan una urticaria crónica y cuando toman AINE

se exacerba su urticaria. Presentan un patrón de reactividad cruzada a múltiples AINE con estructura química diferente.

- **Urticaria/angioedema inducido por AINE (UAIA).** En este caso, tras la toma de AINE presentan reacciones de urticaria y/o angioedema, pero a diferencia del anterior no tienen una urticaria de base. También presentan reacción a múltiples AINEs con estructura química diferente.

En las reacciones mediadas por un mecanismo inmunológico, encontramos:

- **Urticaria/angioedema o anafilaxia inducida por un único AINE (UAAIUA).** Al tomar un AINE pueden presentar cuadro de urticaria/angioedema o una anafilaxia. En este caso la reacción se presenta por un único AINE o grupo de AINE con estructura química similar y toleran otros AINE con estructura química diferente.
- **Reacciones de hipersensibilidad no inmediata inducidas por AINE (RHNIA).** En estas reacciones el intervalo entre la exposición del fármaco y la aparición de la reacción puede superar las 24h. Se caracteriza porque presentan reacción a un AINE con estructura química similar y toleran otros AINE con estructura química diferente.

## 7.2. Diagnóstico

En el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad a AINE, la historia clínica es fundamental para identificar el fenotipo clínico e identificar si se trata de una reacción inmediata, aquella que ocurre en menos de 24h tras la exposición y, en el caso de los AINE suele ser entre 1 y 2 horas tras la toma del fármaco, o retardada que ocurren tras 24h de la exposición. En segundo lugar, nos permite identificar el AINE implicado, el motivo de administración, las manifestaciones clínicas (respiratoria, cutánea, sistémica) y la existencia de enfermedades concomitantes (rinitis crónica con o sin poliposis naso sinusal, asma, urticaria crónica espontánea). En tercer lugar, determinar los AINE tolerados previamente y tras la reacción y, de esta forma realizar una aproximación sobre el probable patrón de reactividad entre AINE.

### 7.2.1. Pruebas cutáneas

En las reacciones no inmunológicamente mediadas por AINE, las pruebas cutáneas no están validadas. En las reacciones de urticaria o anafilaxia por AINE

selectivo estarían indicadas estas pruebas cutáneas, siendo las pruebas con pirazonas con las que se tiene más experiencia (14)

### ***7.2.2. Pruebas de laboratorio***

Debido a los diversos mecanismos implicados en las reacciones a AINE, no existe una prueba in vitro que pueda ser aplicada a todos los tipos de reacciones por lo que su uso en la práctica clínica no suele ser habitual.

### ***7.2.3. La prueba de exposición controlada oral con AINE***

La prueba de exposición controlada con el AINE implicado se convierte en el patrón oro, para realizar el diagnóstico.

Existen varias indicaciones para realizar esta prueba de exposición: 1) historias poco sugestivas, donde la exposición con el AINE implicado confirma o descarta que sea el causante de esa reacción; 2) con otro AINE, generalmente Acido acetil salicílico, con el fin de confirmar o descartar la reactividad múltiple entre fármacos que inhiben la COX-1; y 3) para identificar AINE alternativos que sean bien tolerados por el paciente (11).

Estaría contraindicado realizar esta prueba de exposición cuando la reacción que se ha presentado sea de una anafilaxia, cuando no esté controlada la enfermedad concomitante y en situaciones que puedan agravar la exposición o el tratamiento en el caso de existir (embarazo, infecciones, etc.).

### ***7.2.4. Prueba de exposición controlada en los fenotipos cutáneos (ECEA, UAIA, UAAIUA)***

La prueba de exposición se realizará en función de la potencia de inhibición de la COX1 y COX2. De esta manera, comenzaremos por aquellos AINE inhibidores selectivos de la COX2 (Etoricoxib, Celecoxib), seguiremos con los AINE inhibidores preferenciales de la COX2 (como el caso del Meloxicam), a continuación, se administrará un AINE débil inhibidor de ambas isoformas (Paracetamol) y finalizaremos con los potentes inhibidores de COX 1 y COX2. En el caso de la ECEA, lo recomendable es realizarlo cuando el paciente ya no presente la urticaria crónica, pero en aquellas situaciones en las que no sea posible se puede realizar con el antihistamínico que controla su urticaria.

### ***7.2.5. Prueba de exposición controlada en el fenotipo respiratorio (EREA)***

En la enfermedad respiratoria exacerbada por AINE, si la historia es sugestiva, generalmente no se recomienda realizar, de forma sistemática, la prueba de exposición controlada con inhibidores potentes de la COX-1, ya que esta prueba presenta una alta probabilidad de producir una reacción respiratoria grave.

Las indicaciones para realizar una prueba de exposición con AINE en una sospecha de EREA, serían: 1) una historia sugestiva de EREA basada en la existencia de reacciones históricas a 1 o más AINE; 2) presencia de asma bronquial y/o rinosinusitis crónica y/o poliposis nasal, a pesar de la ausencia de una historia sugestiva de reacciones a AINES; y 3) como parte de procedimiento de una desensibilización a aspirina en una EREA confirmada.

Hay dos tipos de exposición controlada en la EREA, en función que la ruta de administración sea oral o inhalada (nasal y bronquial). La prueba de exposición oral, inhalatorio bronquial y nasal con aspirina no difieren significativamente en cuanto a sensibilidad y especificidad.

## **8. Desensibilización a fármacos**

La desensibilización se ha definido como el procedimiento que altera la respuesta inmune de un paciente alérgico a un medicamento, produciendo una tolerancia temporal, que permite que el enfermo pueda recibir, de forma segura, el fármaco al que es alérgico.

La desensibilización es un procedimiento seguro y efectivo, que se realiza tanto para las reacciones mediadas por IgE, como para aquellas reacciones por un mecanismo independiente de IgE.

Consiste, básicamente, en administrar el fármaco en cantidades inicialmente muy bajas y progresivamente crecientes, hasta alcanzar la dosis terapéutica en un periodo de tiempo corto, que oscila entre unas horas y varios días. Se consigue la desensibilización cuando el paciente tolera la administración repetida de esta dosis hasta completar el ciclo de tratamiento requerido en cada caso. Se considera que la desensibilización pierde su efectividad al suspender el fármaco por un periodo superior a 48 horas o dos veces la vida media del fármaco.

Los mecanismos celulares y moleculares a través de los que se induce la tolerancia temporal durante la desensibilización no han sido totalmente establecidos.

Se conoce que los mastocitos son las células dianas, así se ha observado que, tras alcanzar una desensibilización eficaz, hay una disminución o una negatividad en las pruebas cutáneas con el fármaco implicado, lo que confirma la abolición temporal de la respuesta alérgica del individuo (1).

La desensibilización estará indicada en aquellos casos en el que el tratamiento es necesario y no existe medicación alternativa y adecuada. Se puede realizar con numerosos fármacos, desde antibióticos, AAS, fármacos antirretrovirales, antineoplásicos, anticuerpos monoclonales. Existen diversos protocolos de desensibilización que se irán adaptando según el fármaco implicado.

En las reacciones de hipersensibilidad a quimioterápicos incluyendo los anticuerpos monoclonales, considerados como fármacos de primera línea, la desensibilización ha permitido que sean administrados a pesar de haber presentado esta reacción. Dentro de los agentes antineoplásicos, los más frecuentemente implicados son las sales de platino, los taxanos y doxorubicina. Otros como ciclofosfamida, gemcitabina, fluorouracilo raramente están involucrados en estas reacciones. Se han descrito diferentes protocolos que usan diferentes diluciones, incremento de dosis y premedicación. En general todos son bien tolerados (17).

La desensibilización con aspirina es recomendada en las guías en pacientes con EREA (enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina) y en los casos de urticaria/angioedema inducido por AINE, en los que es necesario administrar un AINE como tratamiento antiagregante, antiinflamatorio o analgésico. En la EREA estará indicado en aquellos pacientes que necesiten dosis altas de corticoides orales para alcanzar el control de la enfermedad o que hayan sido sometidos a numerosas cirugías previas de senos paranasales. La desensibilización consiste en la administración dosis progresivamente crecientes de aspirina hasta una dosis de 350 a 650mg sin provocar una reacción (2-8).

## **9. Papel del médico de atención primaria en alergia a medicamentos**

### **9.1. Durante la fase aguda de la reacción adversa a fármacos**

En los casos de anafilaxia como expresión clínica de la RA por fármacos, debe tratarse de forma rápida y adecuada (16), se suspenderán todos los fármacos sospechosos y la medicación “menos necesaria”. Las recomendaciones de las guías de

manejo de la anafilaxia incluyen el uso precoz de la adrenalina como fármaco más eficaz. La vía intramuscular es la de elección, obtiene unas concentraciones plasmáticas más rápidas y elevadas que la vía subcutánea (8) con mayor margen de seguridad que la administración intravenosa.

Las medidas de prevención de nuevas RRAA con fármacos incluyen la emisión de un informe clínico especificando el(los) agente(s) sospechoso(s), la inserción de la “alergia” en la historia clínica electrónica, la elaboración de una lista de medicamentos a evitar, así como una lista de posibles alternativas

## 9.2. Estudio Alergológico de las Reacciones Adversas a Fármacos

En nuestro medio, la alergia a medicamentos es uno de los motivos más frecuentes de consulta especializada (>30% en Servicios de Alergología de la Red Pública), el alto consumo de recursos asistenciales en su abordaje hace necesario establecer una serie de recomendaciones para la derivación de pacientes desde Atención Primaria, en aquellas situaciones que puedan beneficiarse de este tipo de estudios (6).

Cuando derivar a Alergología:

- Reacciones de hipersensibilidad (inmediatas o tardías), a fármacos necesarios sin alternativa terapéutica válida y cuya relación riesgo/beneficio sea positiva y preferentemente con:
  - > Betalactámicos
  - > AINEs
  - > Anestésicos locales y algunos generales, pero no como screening
  - > Medios de contraste radiológico
  - > Quimioterápicos
- Con otros grupos farmacológicos, dependerá de las necesidades médicas individuales de cada paciente.

Cuando **NO** derivar a Alergología:

- Aquellos casos sin sospecha de hipersensibilidad a fármacos.
- Sintomatología no compatible
- Cronología no compatible
- Tolerancia posterior al fármaco
- Reaparición de la reacción sin la administración del fármaco
- Otros diagnósticos alternativos (erupción por herpes virus, urticaria crónica, etc.)
- Screening en sujetos sin antecedentes de reacción adversa al fármaco

## 10. Bibliografía

- 1) AUDICANA BERASATEGUI, M.T., TORNERO MOLINA, P., ORTEGA RODRÍGUEZ, N. R., ROSADO INGELMO, R. (2016). «Prevencción y tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad inducidas por los fármacos. Desensibilización», Tratado de Alergología, t. IV, Madrid: Ergon Ediciones, pp. 1465-94.
- 2) BERGES-GIMENO, M. P., SIMON, R. S., STEVENSON, D. D., (2003). «Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease», J Allergy Clin Immunol 111, pp. 180-186.
- 3) BIRCHER, A. J. (2005). «Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity» Toxicology 209, pp. 201–207.
- 4) BIRCHER, A. J. SCHERER HOFMEIER, K. (2012). «Drug hypersensitivity reactions : Inconsistency in the use of the classification of immediate and non-immediate reactions», J Allergy Clin Immunol 129, pp. 263–264.
- 5) BROCKOW, K., GARVEY, L. H., ABERER, W., ATANASKOVIC-MARKOVIC, M., BARBAUD, A., BILO, M.B., et al. (2013). «Skin test concentrations for systemically administered drugs», ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position, Allergy 68, pp. 702–712.
- 6) DEMOLY, P., ADKINSON, N. F., BROCKOW. K., CASTELLS, M., CHIRIAC, A.M., GREENBERGER, P.A., et al. (2014). «International Consensus on drug allergy», Allergy 69, pp. 420-37.
- 7) DEMOLY, P., KROPF, R., BIRCHER, A., PICHLER, W. J., (1999). «Drug hypersensitivity : questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity». Allergy 54, pp. 999–1003.
- 8) DE LUCA, G., VERDOIA, M., BINDA, G., SCHAFFER, A., SURYAPRANATA, H., MARINO, P. (2013). «Aspirin desensitization in patients undergoing planned or urgent coronary stent implantation. A single-center experience», Int J Cardiol 167, pp. 561-563.
- 9) DOÑA, I. et al. (2012). «Drug Hypersensitivity Reactions : Response Patterns, Drug Involved, and Temporal Variations in a Large Series of Patients», J Investig Allergol Clin Immunol 2, pp. 363-56.
- 10) KOWALSKI M.L., ASERO, R., BAVBEK, S., LÓPEZ, B. N., BOCHENEK, G., et al. (2013). «Classification and practical approach to the

- diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs», *Allergy* 68, pp. 1219-1232.
- 11) KOWALSKI, M. L., KOWALSKI, J. S., MAKOWSKA, M., SÁNCHEZ, B., BAVBEK, G., BOCHENEK, J., BOUSQUET, P., BOUSQUET, G., CELIK, P., DEMOLY, E. R., GOMES, E., NIZANKOWSKA-MOGILNICKA, A., ROMANO, M., SANCHEZ-BORGES, M., SANZ, M. J., TORRES, A., DE WECK, A., SZCZEKLIK, K. (2011). «Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management : review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA», *Allergy* 66, pp. 818–829.
  - 12) MARTIN, H., BEATRICE, J.S., KLAUS, P., BARBARA, B., KARL, G., FÁTIMA, F., HERWIG, E. AND CHRISTOF E. (2003). «Ig E-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone», *J Allergy Clin Immunol* 111, pp. 882-888.
  - 13) PADIAL, A., et al. (2008). «Non immediate reactions to betalactams: diagnostic value of skin testing and drug provocation test», *Clin Exp Allergy*, vol. 38, pp. 229-233.
  - 14) PICHLER, W. J. (2003). «Delayed drug hypersensitivity reactions», en *Ann Intern Medicine* 139, pp.683–693.
  - 15) ROMANO, A., VIOLA, M., GUEANT-RODRIGUEZ, R.M., et al. (2006). «Tolerability of imipenem in patient with immediate hyperseisitivity to penicilins», *N Eng J Med*, vol. 354, pp. 2835-2837.
  - 16) SIMONS, F.E. ARDUSSO, L. R. BILO, M.B. DIMOV, V. EBISAWA, M. EL-GAMAL, Y. M. et al. (2012). «World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis», *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 12, pp. 389–399.
  - 17) SIMONS, F.E.R. GU, X. SIMONS, K.J. (2001). «Epinephrine absorption in adults : intramuscular versus subcutaneous injection», *J Allergy Clin Immunol* 108, pp. 871.
  - 18) TORRES JAÉN, M. J., MORENO RODILLA, E., MOYA QUESADA, M. C., LÓPEZ, N. B., AUDICANA BERASATEGUI, M.T. (2016). *Alergia a los antibióticos betalactámicos, Tratado de Alergología*, t. IV, Madrid: Ergon Ediciones, pp. 1495-1514.
  - 19) VEGA, A., JIMENEZ-RODRIGUEZ, T.W., BARRANCO, R., BARTRA, J., DIÉGUEZ, M.C., DOÑA, I., FERNÁNDEZ-RIVAS, M.,

GANDOLFO-CANO, M., GASTAMINZA-LASARTE , G., GONZÁLEZ-MANCEBO, E., DE LA HOZ CABALLER, B., SÁNCHEZ-MORILLAS, L., TORRES, M.J., BERGES-GIMENO, M.P, MUÑOZ-CANO, R. (2021). «Hypersensitivity Reactions to Cancer Chemotherapy : Practical Recommendations of ARADyAL for Diagnosis and Desensitization», J Investig Allergol Clin Immunol, vol. 31, pp. 364-384.