

ESTRATEGIAS PRÁCTICAS PARA COMBATIR LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Manuel Alcántara Villar
(coordinador)

CAPÍTULO 4

REACCIONES ADVERSAS A ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES). ¿CÓMO DEBEMOS ACTUAR?

J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, BRENDA A. CORONEL GONZÁLEZ,
LUCÍA DE DULANTO GARCÍA Y M. JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ
Servicio Alergología. Hospital Universitario Clínico San Cecilio

1. Conceptos básicos en la alergia a fármacos

1.1. Generalidades

Las reacciones alérgicas a medicamentos son un subgrupo importante dentro de las reacciones adversas a medicamentos, que están restringidas a una subpoblación vulnerable. Se presentan en relación directa con la administración de un fármaco y clínicamente pueden expresarse con distinta gravedad, incluso con reacciones potencialmente mortales. Para su diagnóstico se incluyen pruebas de laboratorio, pruebas cutáneas y pruebas de exposición controlada o pruebas de provocación. Los procedimientos diagnósticos no tienen un gran valor predictivo, por tanto, se deben realizar si el paciente tuvo una reacción en el pasado, con el objetivo de identificar el medicamento causante. De entrada, cuando se confirma la alergia a un medicamento este se deberá evitar en el futuro, incluyendo aquellos 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.

1.2. Definiciones

La definición de reacción adversa a medicamentos (RAM) ha ido evolucionando con el tiempo, actualmente, y según lo añadido con el Real Decreto 577/2013 y las novedades introducidas por la Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo, queda definida como «cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades, o para modificar funciones fisiológicas».

Rawlins y Thompson en 1977, clasificaron las RAM en 2 grandes tipos: A y B. Las de tipo A dependen del mecanismo de acción del fármaco, no responden a mecanismos inmunológicos, son predecibles, evitables y altamente frecuentes, hasta el 80% de las RAM. Pueden estar relacionadas con una exageración del efecto farmacológico terapéutico (efecto secundario), por ejemplo, la somnolencia por los antihistamínicos de primera generación y la sequedad por los anticolinérgicos, o pueden relacionarse con efectos farmacológicos no principales (efecto colateral), como la gastritis por antiinflamatorios no esteroideos y la diarrea por antibióticos (O'HEHIR, R. 2017). Las reacciones de tipo B al no relacionarse con el mecanismo de acción del fármaco son impredecibles, están restringidas a una pequeña parte de la población, siendo muy poco frecuentes, representando el 20% de todas las RAM (MONTANÉ, E. 2020). Dentro de este grupo se encuentran la intolerancia e idiosincrasia (reacciones no inmunitarias) y las reacciones de hipersensibilidad (desencadenadas por un mecanismo inmunológico).

1.3. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad

Clínicamente, las reacciones de hipersensibilidad a fármacos suelen clasificarse como inmediatas o no inmediatas/tardías según su aparición durante el tratamiento (DEMOLY, P. 2014). Esta clasificación resulta útil para su evaluación, comparación de estudios y validación de técnicas diagnósticas (MONTANÉ, E. 2020).

1.3.1. Inmediatas

Suceden durante la primera hora, pudiendo aparecer hasta 6 horas, tras la última administración del fármaco. Entre los síntomas más típicos se encuentran la urticaria, angioedema, conjuntivitis, rinitis, broncoespasmo, síntomas

J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, BRENDA A. CORONEL GONZÁLEZ,
LUCÍA DE DULANTO GARCÍA Y M. JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ.

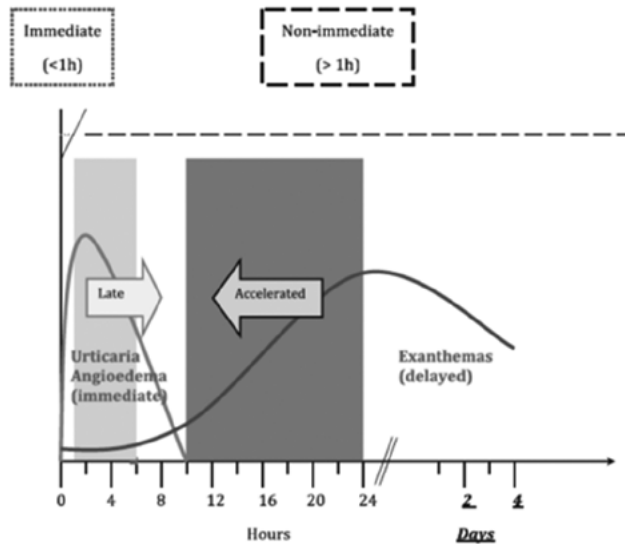
gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), anafilaxia o shock anafiláctico, y son, posiblemente, secundarias a un mecanismo IgE mediado.

1.3.2. *No inmediatas/tardías*

Suceden en cualquier momento después de la primera hora de administración del fármaco, generalmente tras varios días de tratamiento. Entre los síntomas más habituales destacan los exantemas maculopapulares y la urticaria retardada, encontrándose también el exantema fijo, vasculitis, necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens. Johnson (SJS), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática aguda generalizada (PEGA), síndrome intertriginoso y flexural simétrico a fármacos (SDRIFE) o afectación órgano-específica. A menudo, se deben a un mecanismo inmunológico mediado por células T.

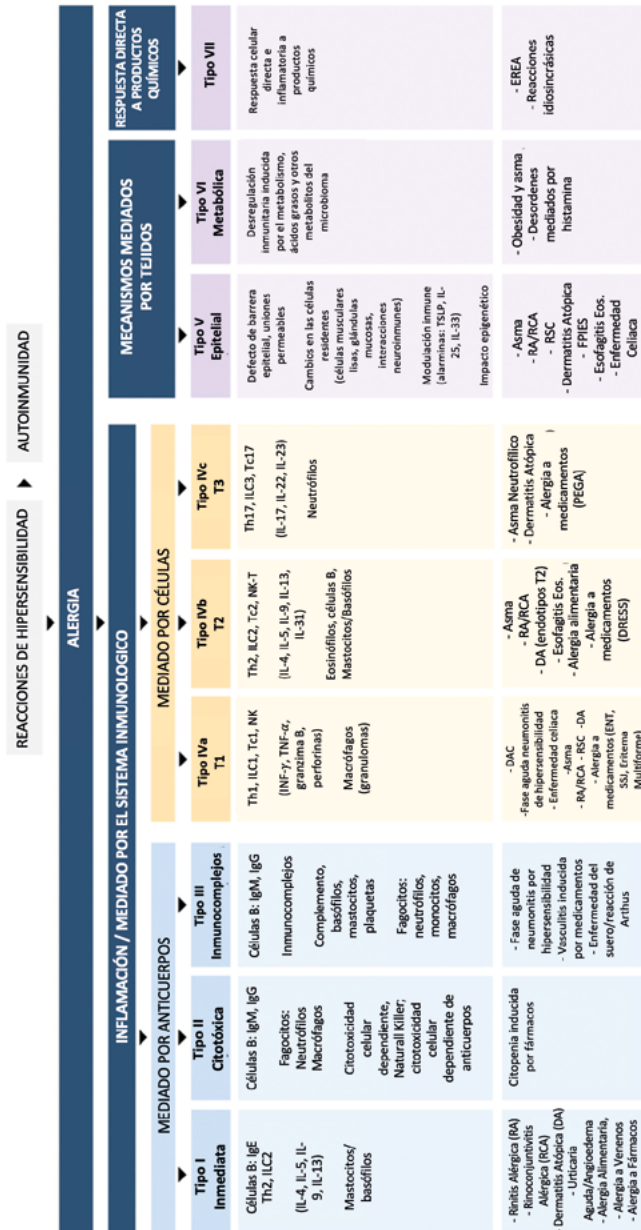
Antiguamente se consideraba a la reacción «acelerada», que desde una vista fisiopatológica podría explicar la utilidad de algunas técnicas diagnósticas utilizadas habitualmente (Figura 1).

Figura 1. Cronología de las reacciones de hipersensibilidad por fármacos.
(DEMOLY, P., ADKINSON, et al. 2014).



J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, BRENDA A. CORONEL GONZÁLEZ, LUCÍA DE DULANTO GARCÍA Y M. JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ.

Figura 2. Nueva nomenclatura de las enfermedades Alérgicas y reacciones de hipersensibilidad. (JUTEL, M., AGACHE, I., et al. 2023)



J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, BRENDA A. CORONEL GONZÁLEZ,
LUCÍA DE DULANTO GARCÍA Y M. JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ.

Inmunológicamente, los fármacos son capaces de inducir todos los tipos de reacciones descritas por Gell y Coombs (1963) y revisadas por Pichler (PICHLER, W. J. 2003), pero las más comunes son las mediadas por células T e inmunoglobulina E.

Nuevos avances en la comprensión de los mecanismos inmunitarios y las nuevas opciones terapéuticas han hecho posible desarrollar una nueva nomenclatura, de la EAACI y de la Organización Mundial de Alergia (WAO), de las enfermedades alérgicas, según el documento de posición de la EAACI 2023 (JUTEL, M., et al. 2023) (figura 2).

Clásicamente los mecanismos inmunológicos de alergia están relacionados con una respuesta tipo T2, sin embargo, recientes descubrimientos han demostrado endotipos de enfermedades alérgicas relacionadas con respuestas inmunológicas tipo T1 y T3 (JUTEL, M., et al. 2023).

1.4. Diagnóstico

El diagnóstico correcto de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos depende en gran medida de la realización de una anamnesis cuidadosa, complementando con la realización de 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) (DEMOLY, P. 2014) (figura 3).

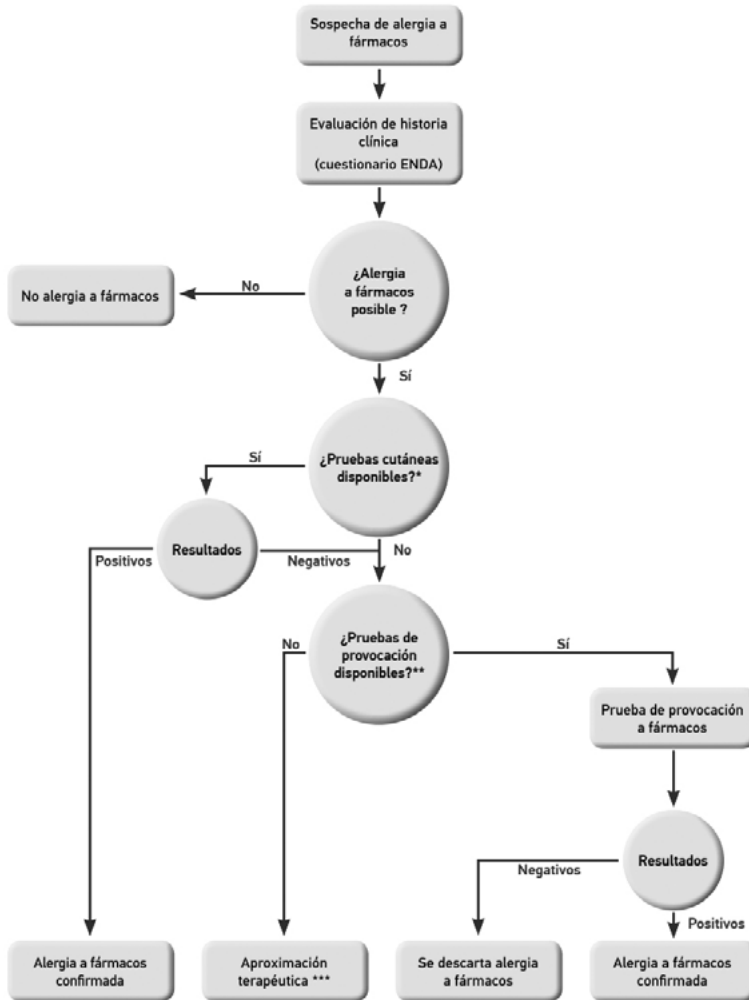
1.4.1. Historia clínica

Dado que con base a los datos obtenidos de la anamnesis se planteará el resto del estudio alergológico y la necesidad o no del mismo, es fundamental conocer la cronología y el tipo de reacción para poder realizar la diferenciación entre reacción inmediata o tardía, obteniendo el máximo de información sobre los síntomas de la RAM y prestando especial atención a la exposición previa a medicamentos, la vía de administración, la duración actual del tratamiento y la dosis. 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 (DEMOLY, P. 1999).

La mayoría de los pacientes alérgicos a medicamentos (>80%) presentan síntomas cutáneos (O'HEHIR, R. E. 2017), aislados o acompañándose de otros

J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, BRENDA A. CORONEL GONZÁLEZ,
LUCÍA DE DULANTO GARCÍA Y M. JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ.

Figura 3. Protocolo de actuación ante sospecha de alergia a fármacos.
(DEMOLY, P., ADKINSON, et al. 2014).



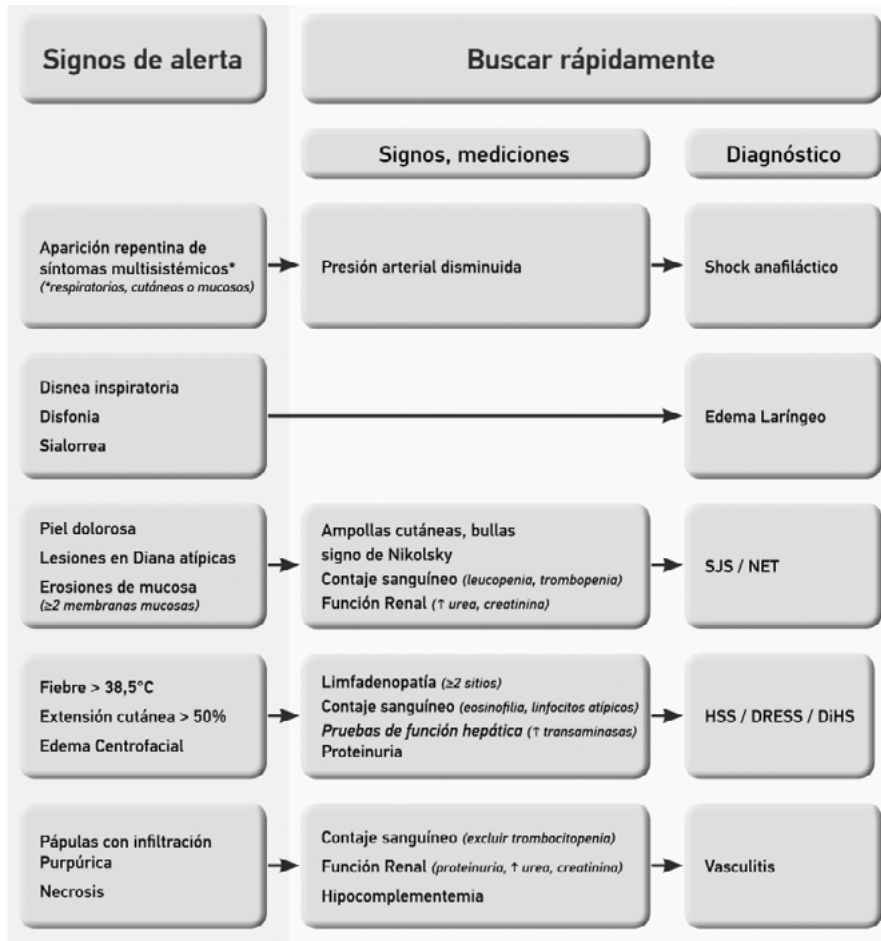
* Las pruebas actualmente disponibles carecen de sensibilidad.

** En ausencia de contraindicaciones.

*** Si no existe alternativa, pej en NMBA o quimioterapia, la reexposición al fármaco se puede realizar bajo estrecha vigilancia, utilizando premedicación y/o mediante desensibilización.

J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, BRENDA A. CORONEL GONZÁLEZ,
LUCÍA DE DULANTO GARCÍA Y M. JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ.

Figura 4. Signos de alerta. Síntomas y parámetros analíticos que indican gravedad.
(DEMOLY, P., ADKINSON, et al. 2014).



Síndrome de Hipersensibilidad/Reacción a Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos/Síndrome de Hipersensibilidad inducido por fármacos (HSS/DRESS/DiHS); SJS, Síndrome de Stevens-Johnson; NET, Necrolisis Epidérmica Tóxica

J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, BRENDA A. CORONEL GONZÁLEZ,
LUCÍA DE DULANTO GARCÍA Y M. JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ.

síntomas, por lo que es necesario conocer, detalladamente, las características clínicas de las lesiones cutáneas. Además, es de gran importancia identificar aquellos signos y síntomas de alarma o gravedad, así como algunos parámetros de laboratorio, que nos indiquen una posible evolución grave y que condicionarán el procedimiento diagnóstico, en especial la realización de reexposición al fármaco (figura 4).

1.4.2. Pruebas cutáneas

Dentro de estas pruebas se encuentran las pruebas de punción intraepidérmica (prick-test), intradérmicas y epicutáneas (parches) y son el elemento fundamental de la evaluación alérgica.

Para su adecuada realización deberán suspenderse los antihistamínicos y los corticoides, y deberán posponerse un tiempo tras la RAM, al menos 4 semanas (reacciones inmediatas) o 6-12 semanas (reacciones tardías) para evitar hacerlas durante un período refractario en el que las células inmunitarias implicadas no han recuperado su reactividad completa (O'HEHIR, R. E. 2017). La sensibilidad y los valores predictivos de estas pruebas varían dependiendo del fármaco culpable y la forma clínica de presentación, los cuales parecen ser «buenos» para las reacciones a antibióticos betalactámicos, analgésicos del grupo de las pirazolonas, anestésicos, relajantes musculares, sales de platino y heparinas, pero de moderada baja utilidad para la mayoría de los demás fármacos (BROCKOW K. 2013). Por desgracia, la sensibilidad comienza a disminuir a los 6 meses de haber presentado la reacción, sin embargo, presentan una alta especificidad (O'HEHIR, R. E. 2017).

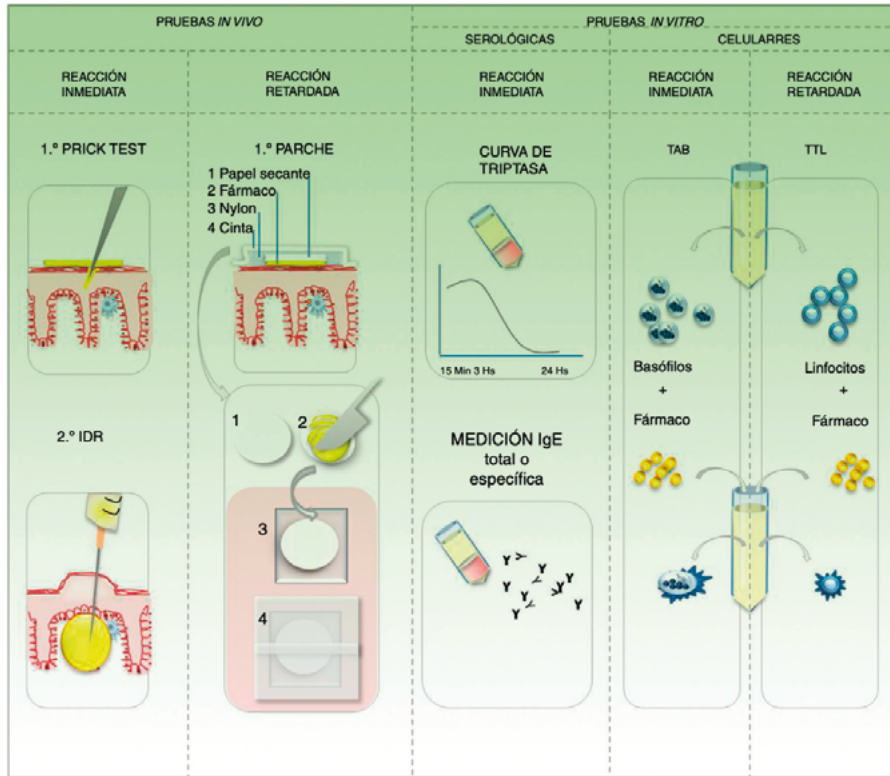
1.4.3. Pruebas de laboratorio

A parte de las pruebas cutáneas y la serología (IgE específica del fármaco) existen pruebas celulares como el Test de Activación de Basófilos (TAB) para la hipersensibilidad inmediata y el Test de Transformación Linfocitaria (TTL), la prueba de elección para las reacciones de hipersensibilidad retardadas graves y las reacciones órgano específicas, ya que la prueba de exposición está contraindicada en estos casos (ZAMBERNARDI, A. 2018). Dichas pruebas complementan el arsenal diagnóstico alérgico y no deberán realizarse en las primeras semanas tras la reacción, debido a la posible anergia de las células implicadas (PÉREZ PIMIENTO, A. J. 2020).

Los resultados deberán interpretarse con precaución puesto que, el resultado negativo no excluye la causalidad del fármaco ni el resultado positivo demuestra inequívocamente su implicación.

J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, BRENDA A. CORONEL GONZÁLEZ,
LUCÍA DE DULANTO GARCÍA Y M. JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ.

Figura 5. Pruebas complementarias para la identificación del desencadenante en reacciones de hipersensibilidad. TAB: Test de activación de basófilos; TTL: test de transformación de linfocitos. (ZAMBERNARDI, A., & LABEL, M. 2018).



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.

La combinación de todos los métodos de prueba disponibles (pruebas cutáneas, serología IgE específica, TTL, TAB) permite identificar el fármaco responsable en la mayoría de los pacientes (alrededor del 70%) (O'HEHIR, R. E., 2017) (figura 5).

J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, BRENDA A. CORONEL GONZÁLEZ,
LUCÍA DE DULANTO GARCÍA Y M. JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ.

1.4.4. Test de Provocación

Sin embargo, el diagnóstico definitivo de una alergia a medicamentos en ocasiones requiere la realización de una prueba de provocación, el «gold standard», la cual permite establecer o excluir la responsabilidad de la droga en la reacción de hipersensibilidad, sea mediada inmunológicamente, o no.

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.

Únicamente deberán realizarse por personal capacitado y en un entorno apropiado, estando usualmente restringidos a Servicios y unidades especializadas, puesto que no están exentos de riesgos. Se recomienda realizarlos, tras 4–6 semanas desde la reacción, en presencia de estabilidad clínica, sin signos activos de enfermedad subyacente y ausencia de embarazo.

Su realización está contraindicada en reacciones graves que pongan en peligro la vida y que no sean controlables como reacciones cutáneas graves (SJS, NET, DRESS, PEGA), vasculitis, alteraciones hematológicas u orgánicas. Y en caso de anafilaxia se podrá realizar tras una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio.

2. Reacciones adversas a antiinflamatorios no esteroideos. ¿Cómo debemos actuar?

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 betalactámicos (DOÑA, I. 2012).

Los AINES farmacológicamente actúan bloqueando la producción de prostaglandinas, que actúan como mediadores de la inflamación a nivel periférico y central. Mediante la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) afectan la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano.

Se conocen dos isoformas de la enzima COX: COX-1 y COX-2, y para algunos autores podría existir una tercera isoforma: la COX-3, radicada en el cerebro, mientras que para otros no sería más que la COX-2 pero con funciones más propias de la COX-1.

J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, BRENDA A. CORONEL GONZÁLEZ,
LUCÍA DE DULANTO GARCÍA Y M. JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ.

- a) **COX-1.** Es una enzima constitutiva que se encuentra en la mayoría de los tejidos. Se encarga de regular procesos como la protección gástrica, agregación plaquetaria, función renal y la homeostasis vascular.
- b) **COX-2.** Esta enzima habitualmente no se detecta en los tejidos y aparece de forma inducida en estados de inflamación. Su expresión se inhibe por todos los AINE y también por los corticoides. En estos casos, los llamados AINE selectivos, al inhibir preferentemente la COX-2, consiguen una acción antiinflamatoria sin los efectos secundarios, especialmente gástricos, al no inhibir la enzima COX-1.

Para el manejo diagnóstico de la hipersensibilidad a AINES es necesario conocer la clasificación de los AINES en función de su potencia inhibidora de cada una de las isoformas de la COX (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de algunos AINES según su capacidad de inhibición de las isoformas de la ciclooxigenasa.

Capacidad de inhibición de COX-1 y COX-2	Ejemplos
Inhibidores potentes de la COX-1 y COX-2	Ácido acetilsalicílico (aspirina), piroxicam, diclofenaco, indometacina, tolmetina, ketorolaco, naproxeno, ibuprofeno, metamizol
Inhibidores débiles de la COX-1 y COX-2	Paracetamol, salsalato, nabumetona
Inhibidores de la COX-2 parcialmente selectivos (inhiben COX-1 dependiendo de la dosis)	Meloxicam
Inhibidores altamente selectivos de la COX-2	Celecoxib, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib

Pese a la aceptación de las bases farmacológicas e inmunológicas de la hipersensibilidad a AINES, los mecanismos subyacentes, de las reacciones adversas a los mismos, no se comprenden completamente. Esto se debe a la falta de biomarcadores fiables para el diagnóstico in vitro (DOÑA, I. 2020), carencia que persiste en la actualidad.

J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, BRENDA A. CORONEL GONZÁLEZ,
LUCÍA DE DULANTO GARCÍA Y M. JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ.

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.

- a) 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, desencadenando un aumento de la producción de leucotrienos, que causan 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.
- b) 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.

2.1. 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 (KOWALSKI M.L. 2013) (Tabla 2).

Siguiendo esta clasificación, distinguimos 5 fenotipos, los tres primeros mediados por un mecanismo no inmunológico y los dos últimos por un mecanismo inmunológico.

2.1.1. *La enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA).*

Anteriormente era conocida como enfermedad de Widal o tríada ASA (asma, poliposis nasal e intolerancia al ácido acetilsalicílico) y, con la toma de aspirina, u otros AINES inhibidores de la COX-1 se produce la exacerbación de la sintomatología respiratoria. Existe un patrón de reactividad cruzada a múltiples AINE con estructura química diferente (IMAM, K. H., & WOESSNER, K. M. 2023).

J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, BRENDA A. CORONEL GONZÁLEZ,
LUCÍA DE DULANTO GARCÍA Y M. JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ.

Tabla 2. 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 (UAAIU)	Habones/Angioedema /anafilaxia		No patología crónica	No reactividad cruzada (selectivo)	Mediado IgE
Reacción de hipersensibilidad no inmediata inducida por AINE (RHNI)	Varios síntomas y órganos afectados	Tardía (>24h)	No patología crónica	No reactividad cruzada	Mediado por células T

2.1.2. *Enfermedad cutánea exacerbada por AINE (ECEA).*

En pacientes con urticaria crónica se exagera los síntomas cutáneos tanto de urticaria como de angioedema tras la toma de AINE. Presentan un patrón de reactividad cruzada a múltiples AINE con estructura química diferente.

2.1.3. *Urticaria/angioedema inducido por AINE (UAIA).*

En este caso, la toma de AINES induce urticaria/angioedema en individuos sin enfermedad respiratoria o cutánea de base. También presentan reacción a múltiples AINES con estructura química diferente.

2.1.4. *Urticaria/angioedema o anafilaxia inducida por un único AINE (UAAIU).*

Cuadro de urticaria/angioedema o una anafilaxia tras la toma de AINE. En este caso la reacción se presenta por un único AINE o grupo de AINE con estructura química similar y toleran otros con estructura química diferente. Son reacciones mediadas por IgE.

J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, BRENDA A. CORONEL GONZÁLEZ,
LUCÍA DE DULANTO GARCÍA Y M. JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ.

2.1.5. Reacciones de hipersensibilidad no inmediatas inducidas por AINE (RHNIA).

Estas reacciones se inician pasadas las 24 horas de la exposición al fármaco, se pueden manifestar de forma local o sistémica. Presentan reacción a un AINE con estructura química similar y toleran otros AINE con estructura química diferente. Son reacciones mediadas por células T.

2. 2. Diagnóstico

El estudio de las reacciones adversas a AINES es complejo, esto debido a la ausencia de disponibilidad de pruebas diagnósticas *in vitro* validadas; hay que diferenciar si la reacción de hipersensibilidad se ha producido por un mecanismo inmunológico o no.

Por este motivo, para el estudio diagnóstico, es imprescindible realizar una minuciosa historia clínica que nos permita, en primer lugar, identificar el fenotipo clínico y determinar si se trata de una reacción inmediata (menos de 24h tras la exposición) que, en el caso de los AINE suele ser entre 1 y 2 horas tras la toma del fármaco, o retardada (tras 24h de la exposición). En segundo lugar, identificar el AINE implicado, el motivo de administración, las manifestaciones clínicas y la existencia de enfermedades concomitantes (rinitis crónica con o sin poliposis nasal, 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.

Dentro de las pruebas complementarias para estudiar las reacciones adversas a AINES tenemos las siguientes:

- **Pruebas cutáneas**, que estarían indicadas en aquellas reacciones de urticaria o anafilaxia por AINE selectivo, siendo las pruebas con pirazonas con las que se tiene más experiencia y por tanto mayor rentabilidad diagnóstica (BROCKOW K. 2013).
- **Pruebas de laboratorio**. Su uso en la práctica clínica no suele ser habitual, ya que las pruebas de detección de IgE específica para AINES no están validadas.
- **Prueba de exposición controlada oral**, la prueba «gold standard» para llegar al diagnóstico. Indicada en: 1) Historias poco sugestivas, donde la exposición al AINE implicado confirma o descarta que sea el causante de

J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, BRENDA A. CORONEL GONZÁLEZ,
LUCÍA DE DULANTO GARCÍA Y M. JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ.

esa reacción; 2) exposición a otro AINE, generalmente ácido acetilsalicílico, con el fin de confirmar o descartar la reactividad múltiple entre fármacos que inhiben la COX-1; y 3) para identificar AINES alternativos que sean bien tolerados por el paciente (KANG, S. Y. 2022).

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 (embarazo, infecciones, etc.).

- **Prueba de exposición controlada en los fenotipos cutáneos (ECEA, UAIA, UAAIUA).** En las reacciones de hipersensibilidad, la tolerancia al AINE suele ser inversamente proporcional a su potencia inhibitoria de la COX-1 (KOWALSKI, M. L. 2011).

Atendiendo a esto, la prueba se iniciará con AINE inhibidores selectivos de la COX-2 (etoricoxib, celecoxib), a continuación, los AINE inhibidores preferentemente de la COX-2 (meloxicam), después, se administrará un AINE débil inhibidor de ambas isoformas (paracetamol) y se terminará con los potentes inhibidores de COX-1 y COX-2.

- **Prueba de exposición controlada en el fenotipo respiratorio (EREA).** Cuando la historia es sugestiva, generalmente no se recomienda realizar la prueba de exposición controlada con inhibidores potentes de la COX-1. Esto se debe a que existe una alta probabilidad de reacción respiratoria grave. La prueba estaría indicada en los siguientes supuestos: 1) una historia sugestiva de EREA basada en la existencia de reacciones históricas a uno 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 del procedimiento de desensibilización a aspirina en una EREA confirmada.

La búsqueda de otras alternativas diagnosticas mas seguras y fiables que la administración oral de Acido acetil salicílico la encontramos en las pruebas de exposición controlada con acetil salicilato de lisina mediante la provocación nasal o bronquial que, aunque con menor sensibilidad y especificidad que la provocación oral con aspirina puede ser una opción diagnostica valida en pacientes con sospecha de EREA e inestabilidad de la función respiratoria (FEV1 < 70%).

3. 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.

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

Consiste 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. La tolerancia temporal dura de 48 a 72 horas después de la desensibilización. Por consiguiente, las reacciones de hipersensibilidad pueden reaparecer de 2 a 5 días después si no se continúa con la dosis terapéutica (KANG, S. Y. 2022).

Las células diana de este procedimiento son los mastocitos, 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 (AUDICANA BERASATEGUI, M.T., 2016).

La desensibilización estará indicada en aquellos casos en el que el tratamiento es necesario y no existe medicación alternativa eficaz. Existen diversos protocolos de desensibilización que se irán adaptando según el fármaco implicado.

En el caso particular de pacientes con hipersensibilidad múltiple o selectiva a AINES, la desensibilización con aspirina está recomendada en las guías en pacientes con EREA 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 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 (BERGES-GIMENO, M. P. 2003). En un reciente metaanálisis, no se confirmaron

J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, BRENDA A. CORONEL GONZÁLEZ,
LUCÍA DE DULANTO GARCÍA Y M. JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ.

diferencias estadísticas en los resultados entre protocolos de desensibilización a la aspirina de menor o igual a 2 horas y los de más de 2 horas de duración (CHOPRA, A. M. 2019).

4. Papel del médico de atención primaria en alergia a medicamentos

4. 1. Durante la fase aguda de la RA a fármacos

Cuando la reacción adversa a fármacos se manifiesta como anafilaxia, debe tratarse de forma inmediata y adecuada, suspendiendo aquellos fármacos sospechosos y ajustando el tratamiento, eliminando medicación prescindible (SIMONS, F.E. 2012).

El fármaco más eficaz según las recomendaciones de las guías de manejo de anafilaxia es la adrenalina. La vía intramuscular es la de elección, pues consigue concentraciones plasmáticas más rápidas y elevadas que la vía subcutánea. Así mismo, el margen de seguridad de la administración intramuscular es mayor. Los efectos beta-1 adrenérgicos de la adrenalina (vasoconstricción, aumento de resistencias vasculares periféricas y disminución de edema) y los efectos beta-2 adrenérgicos (broncodilatación y disminución de la liberación de histamina, triptasa y otros mediadores de la anafilaxia) son de primordial importancia (SIMONS, F. E. 2001).

Las medidas de prevención de nuevas reacciones adversas con fármacos incluyen la emisión de un informe clínico especificando el(los) agente(s) sospecho(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 fármacos alternativos.

4. 2. Estudio Alergológico de las RRAA 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 (AUDICANA BERASATEGUI, M.T. 2016).

J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, BRENDA A. CORONEL GONZÁLEZ,
LUCÍA DE DULANTO GARCÍA Y M. JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ.

¿Cuándo derivar a Alergología?

- Reacciones de hipersensibilidad (inmediatas o tardías) a fármacos necesarios, sin alternativa terapéutica válida y cuya relación riesgo/beneficio sea positiva, preferentemente con:
 - > Antibióticos 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.

¿Cuándo NO derivar a Alergología?

Aquellos casos sin sospecha de hipersensibilidad:

- Sintomatología no compatible
- Cronología no compatible
- Tolerancia posterior al fármaco
- Reparación 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.

5. Bibliografía

- 3) AUDICANA BERASATEGUI, M.T., TORNERO MOLINA, P., ORTEGA RODRÍGUEZ, N. R., ROSADO INGELMO, R. (2016). «*Prevención y tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad inducidas por los fármacos. Desensibilización*», Tratado de Alergología, tomo IV, Madrid, Ergon Ediciones, pp. 1465-94.
- 4) 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, 1, pp. 180-186.

J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, BRENDA A. CORONEL GONZÁLEZ,
LUCÍA DE DULANTO GARCÍA Y M. JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ.

- 5) BROCKOW K, et al. (2013). «Skin test concentrations for systemically administered drugs - an-ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper». *Allergy*, 68, pp. 702–712.
- 6) CHOPRA, A. M., et al. (2019). «Meta-Analysis of Acetylsalicylic Acid Desensitization in Patients with Acute Coronary Syndrome». *The American Journal of Cardiology*, 124, pp. 14–19.
- 7) DEMOLY, P., et al. (2014). «International Consensus on drug allergy». *Allergy*, 69, 4, pp. 420–437.
- 8) DEMOLY P, KROPF R, BIRCHER A, PICHLERWJ. (1999). «Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity». *Allergy*, 54, pp. 999–1003.
- 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) DOÑA, I., et al. (2020). «Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs». *Allergy*, 75, 3, pp. 561–575.
- 11) IMAM, K. H., & WOESSNER, K. M. (2023). «Nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease: diagnosis and current management». *Polish archives of internal medicine*, 133, 9, pp 16544.
- 12) JUTEL, M., et al. (2023). «Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper». *Allergy*, 78, 11, pp. 2851–2874.
- 13) KANG, S. Y., SEO, J., & KANG, H. R. (2022). «Desensitization for the prevention of drug hypersensitivity reactions». *The Korean journal of internal medicine*, 37, 2, pp. 261–270.
- 14) KOWALSKI M.L., et al. (2013). «Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs», *Allergy* 68, pp. 1219-1232.
- 15) KOWALSKI, M. L., et al. (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.
- 16) MONTANÉ, E., & SANTESMASES, J. (2020). «Adverse drug reactions. Reacciones adversas a medicamentos». *Medicina clinica*, 154(5), pp. 178–184.

J. FERNANDO FLORIDO LÓPEZ, BRENDA A. CORONEL GONZÁLEZ,
LUCÍA DE DULANTO GARCÍA Y M. JOSÉ ROJAS VÍLCHEZ.

- 17) O'HEHIR, R. E., et al. (2017). *Middleton Alergología Esencial*. Barcelona: Elsevier, pp. 225-247.
- 18) PÉREZ PIMIENTO, A. J. (2020). «Medicamentos. Fundamentos de Alergia e inmunología clínica», Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid: Mc.GrawHill, pp. 311-386
- 19) PICHLER, W. J. (2003). «Delayed drug hypersensitivity reactions», en *Ann Intern Medicine* 139, pp.683–693.
- 20) SIMONS, F.E., et al. (2012). «World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis », *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 12, pp. 389–399.
- 21) SIMONS, F. E., GU, X., & SIMONS, K. J. (2001). «Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection». *The Journal of allergy and clinical immunology*, 108, 5, pp. 871–873.
- 22) ZAMBERNARDI, A., & LABEL, M. (2018). «Cutaneous Adverse Drug Reactions: How to Identify the Trigger. Reacciones cutáneas adversas a medicamentos: cómo identificar el desencadenante». *Actas dermo-sifiliograficas*, 109, 8, pp. 699–707.