

formación continuada

alergología

Alergia a medicamentos

Dra. M. Chamorro
Dr. J. Subiza

*Centro de Asma y Alergia Subiza
Madrid*

© De los textos y las figuras:
los autores.

Coordinación editorial:
Jarpyo Editores, 2004
Antonio López Aguado, 4
28029 Madrid
telf. 91 314 43 38 — 91 314 44 58
e. mail: editorial@jarpyo.es.
www.jarpyo.es

SVR: 363
Depósito Legal: M-5712-2002

Trabajo seleccionado para su publicación en la revista *Salud Rural*, año 2004.

Patrocinado por Laboratorios
Almirall Prodesfarma.

Reservados todos los derechos de edición. Se prohíbe la reproducción total o parcial de los artículos, material fotográfico, dibujos o cuadros contenidos en la presente publicación, ya sea por medio mecánico, de fotocopia o sistema de grabación, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright.

Alergia a medicamentos

Dra. M. Chamorro, Dr. J. Subiza

Centro de Asma y Alergia Subiza, Madrid

Se denomina reacción adversa medicamentosa (RAM) a aquel efecto no deseado que sucede tras la administración de un fármaco a dosis terapéutica. Puede ser:

- predecible: 80% de los casos, es dosis dependiente y se explica por acciones farmacológicas conocidas del fármaco
- impredecible: es dosis independiente y explicado por una base inmunológica (reacciones de hipersensibilidad) o genética (reacciones de idiosincrasia)

Al referirnos a “alergia a medicamentos” englobamos todas aquellas reacciones en que se confirma o presume la existencia de un mecanismo de hipersensibilidad (tipos I a IV de Gell y Coombs).

Según el tiempo transcurrido desde la toma del fármaco se dividen en: inmediatas (<1 hora), aceleradas (1 a 72 horas) y tardías (>72 horas). Resulta más didáctico y coherente con su patogenia dividir las simplemente en inmediatas y no inmediatas. Las primeras se refieren a las reacciones por mecanismo IgE (hipersensibilidad tipo I) que cursan con urticaria-angioedema, asma y/o rinoconjuntivitis y anafilaxias.

Por su similitud clínica, paralelamente se estudian las denominadas “reacciones pseudoalérgicas”, habitualmente producidas por liberación inespecífica de mediadores (histamina) o por mecanismos de idiosincrasia como la intolerancia a AINE.

Entre las reacciones no inmediatas se engloban diversos cuadros clínicos por hipersensibilidad tipo II, III o IV, y otras de mecanismo desconocido den que se discute la mediación de la inmunidad celular. A su vez se clasifican en sistémicas (fiebre medicamentosa, enfermedad del suero, vasculitis...) u órgano específicas (nefritis intersticial, hepatitis citolítica y colestásica...).

Por su interés en la clínica destacan aquellas con manifestaciones predominante o exclusivamente cutáneas.

Diagnóstico de reacciones adversas a medicamentos

Historia clínica

Es el pilar fundamental del diagnóstico. Hay que valorar la fecha, el medicamento implicado, naturaleza de la reacción, intervalo transcurrido entre la toma del medicamento y su inicio y la tolerancia poste-

rior a otros fármacos. Con frecuencia se alcanza un diagnóstico solo con la historia, sobre todo cuando el test de provocación no está indicado.

Test *in vivo*

- **Tests cutáneos:** los tests cutáneos en Prick e intradermorreacción deben realizarse cuando se sospeche un mecanismo IgE mediado, aunque la lectura tardía de las pruebas intradérmicas diagnóstica a veces reacciones retardadas. Son útiles con antibióticos betalactámicos, pirazonas y anestésicos, sobre todo en reacciones recientes y en casos de anafilaxias. Con otros grupos de fármacos su rentabilidad es muy baja. Su negatividad nunca descarta un diagnóstico, mientras que una positividad hay que valorarla según la historia clínica y el fármaco implicado. En aquellos casos en que se tenga la certeza de que no existe un mecanismo de hipersensibilidad (por ejemplo, intolerancia a AINE) no están indicados. Raramente pueden originar reacciones sistémicas severas, por lo que deben realizarse tras consentimiento escrito en un hospital con UCI con la supervisión del alergólogo.

Los tests epicutáneos (parches) están indicados en el estudio de reacciones retardadas y, sobre todo, cuando se sospecha un mecanismo de hipersensibilidad tipo IV. Su rentabilidad diagnóstica es muy variable según el cuadro clínico, siendo elevada en casos de dermatitis de contacto. En el exantema fijo debe realizarse en el área donde previamente se localizó la lesión, con piel no afecta en el momento de la prueba. Por su seguridad también se realizan tras reacciones severas tardías (Stevens-Johnson, NET, AGEP...) donde está contraindicado el test de provocación, aunque su rentabilidad es muy baja.

- **Test de provocación:** el test de provocación oral controlada nos proporciona la confirmación diagnóstica de una posible reacción de hipersensibilidad. Se realiza en dosis crecientes simple ciego y

siempre en hospital con UCI, previo consentimiento escrito y bajo la estricta supervisión del alergólogo. Su indicación viene determinada por la severidad de la reacción y la necesidad del fármaco. También se emplea para confirmar la tolerancia a fármacos alternativos al de la reacción, sobre todo cuando se desea descartar reactividad cruzada (situación muy frecuente en la práctica clínica con betalactámicos) o una posible intolerancia a AINE. Está contraindicado en casos de anafilaxias, síndrome de Stevens-Johnson y NET.

En reacciones de probable mecanismo IgE, cuando ha transcurrido un tiempo prolongado, la provocación puede ser inicialmente negativa y actuar como reestímulo, de modo que en una segunda valoración sea positiva. Por ello, en estos casos se repiten tests cutáneos y provocación tras un intervalo de 15 a 30 días para confirmar la tolerancia. Esto se realiza de forma rutinaria con betalactámicos.

Test *in vitro*

La determinación de IgE específica mediante RIA, RAST o CAP sólo está indicada para antibióticos betalactámicos y en reacciones perianestésicas (miorrelajantes, formaldehído y óxido de etileno) o por proteínas. Su rentabilidad diagnóstica es muy baja y disminuye con los años. No se realiza con otros fármacos excepto para investigación al igual que otras técnicas como el test de liberación de histamina, test de liberación de leucotrienos, test de transformación linfoblástica y citometría de flujo.

Tratamiento de la alergia medicamentosa

1) Uso de fármacos alternativos

Véase más adelante.

Deben evitarse también aquéllos con los que exista reactividad cruzada; por ej.:

- Penicilina G (ampicilina, meticilina, cloxacilina y cefalosporinas, betalactámicos en general).
- Sulfametoxazol (sulfamidas en general, antidiabéticos orales, tiacidas).
- Procaína: (anestésicos locales derivados del PABA (ácido para-amino-benzoico)).
- Aspirina: (resto de AINE inhibidores de la ciclooxigenasa [COX 1]).

2) Pre-tratamiento

El pre-tratamiento con esteroides, antihistamínicos y efedrina, ha demostrado ser útil principalmente para evitar reacciones severas, en pacientes con historia de reacciones adversas a contrastes radiográficos y que

tienen necesariamente que ser sometidos a una nueva exploración con los mismos.

3) Desensibilización

Consiste en la administración progresiva del fármaco, comenzando con dosis mínimas hasta llegar a dosis terapéuticas, y bajo cuidadoso control (UVI). Existen diversos protocolos. Éstos se han mostrado útiles en casos de alergia a la penicilina, insulina, sulfamidas, sueros heterólogos e intolerancia a los AINE. En todos los casos la desensibilización es sólo temporal, debiéndose repetir en caso de interrumpirse el tratamiento.

En la figura 1 se resume un algoritmo de actuación en caso de que tengamos que usar un fármaco sospechoso de haber producido una reacción alérgica.

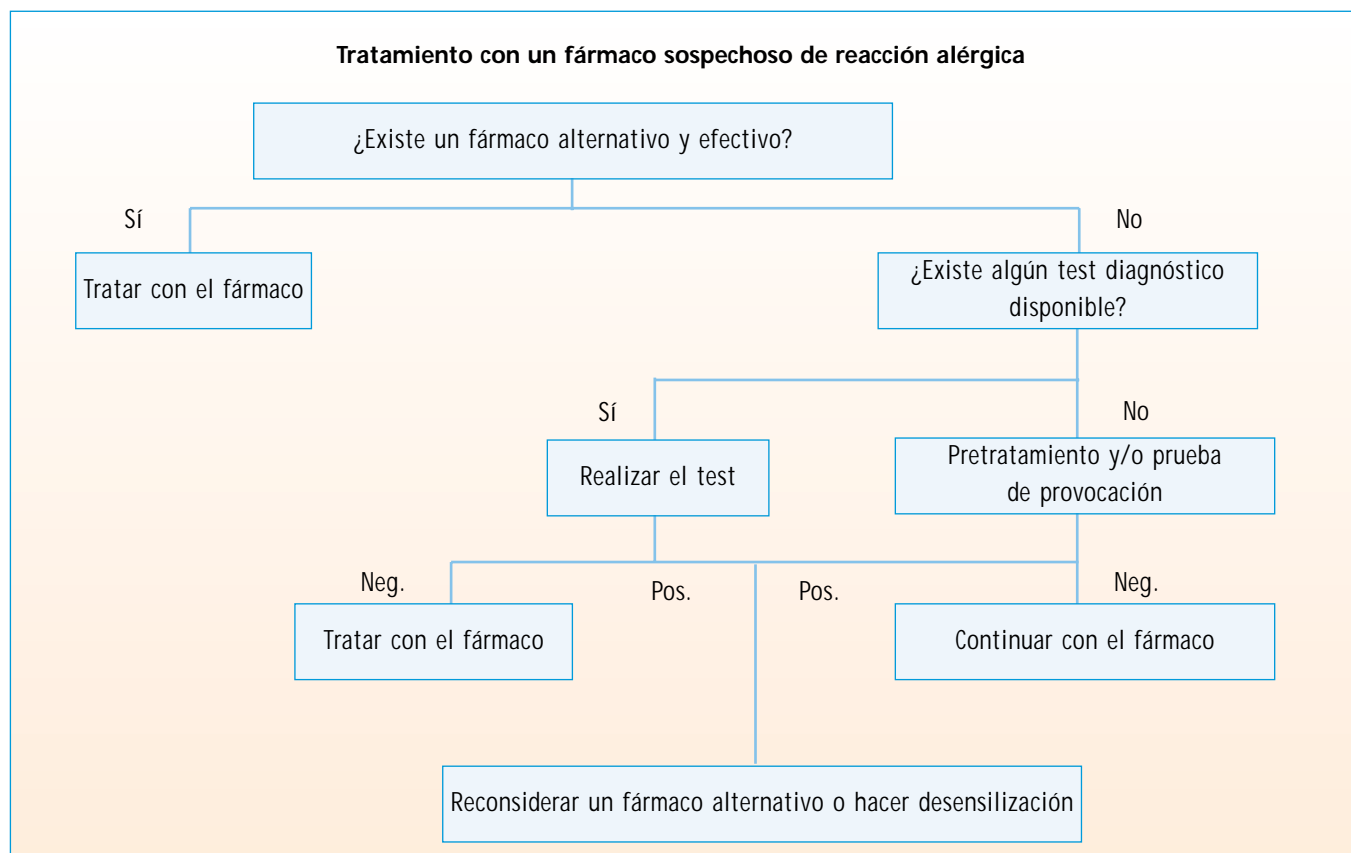


Fig. 1. Si la historia del paciente es sugestiva y, requiere ser tratado con el fármaco sospechoso, puede seguirse este algoritmo de actuación.

Fármacos más frecuentes implicados en reacciones alérgicas

Antibióticos

1. Betalactámicos

Los betalactámicos son los fármacos que originan más reacciones de hipersensibilidad y en los que con mayor frecuencia se confirma un mecanismo IgE. Comparten un anillo bicíclico betalactamo-tiazolidina y se dividen en cuatro grupos con diferencias estructurales: penicilinas (benzilpenicilinas y aminopenicilinas como la amoxicilina que es el betalactámico usado con más frecuencia), cefalosporinas, carbapenems y monobactámicos. Se han descrito antígenos de betalactámicos formados por conjugados de metabolitos y proteínas: el determinante mayor (PPL: grupo peniciloil acoplado a la polilisina) y los determinantes antígenos menores (MDM, mezcla de benzilpenicilina y benzilpeniciloico).

Clínicamente causan con mayor frecuencia reacciones inmediatas tipo urticaria-angioedema o anafilaxia por un probable mecanismo de hipersensibilidad tipo I. Mediante RIA es posible cuantificar IgE específica frente a conjugados de penicilina G o V, ampicilina y amoxicilina; sin embargo su rentabilidad diagnóstica es inferior a la de los tests cutáneos y disminuye con el paso del tiempo, siendo prácticamente nula al año de la reacción. En un 10% de los casos con IgE específica positiva los tests cutáneos son negativos, aportando una información complementaria cuya relevancia depende de la historia clínica. Los tests cutáneos permiten la detección de anticuerpos IgE in vivo. Deben realizarse con penicilina, aminopenicilinas (amoxicilina y/o ampicilina) y con los derivados antígenos: PPL (determinante mayor) y MDM (determinante menor). Se llevan a cabo primero mediante prick y si éste es negativo, con intradermorreacción a las concentraciones adecuadas. Su especificidad es elevada y su sensibilidad puede disminuir con el paso de los años sobre todo con aminopenicilinas. Se observa una correspondencia entre la clínica y los tests cutáneos de modo que los pacientes con MDM positivo refieren con mayor proporción anafilaxia y aquellos con PPL positivo, urticaria.

El test de provocación diagnóstico se plantea cuando el estudio *in vitro* y los tests cutáneos son negativos. Debe realizarse, administrando por vía oral o parenteral, dosis crecientes espaciadas por un tiempo hasta dosis terapéuticas. Transcurridos 15 a 30 días se aconseja repetir la intradermorreacción y el test de provocación.

El conocimiento en los últimos años de las reacciones selectivas y de las diferentes reactividades cruzadas entre betalactámicos permite plantear el test de provocación con fármacos (también betalactámicos) alternativos al implicado en la reacción. Hasta el 40% de las reacciones con aminopenicilinas son selectivas con buena tolerancia al resto de los betalactámicos. Entre cefalosporinas la reactividad cruzada es variable y, en relación con las penicilinas, es superior con cefalosporinas de primera generación. Esto se explica por las diferencias en su estructura química y viene condicionada por la cadena lateral en vez de por el anillo betalactámico (p. ej., la reactividad cruzada entre cefadroxilo y amoxicilina es elevada por la homología de la cadena lateral).

Las reacciones tardías por betalactámicos son menos frecuentes que en otros grupos farmacológicos y en la mayoría su mecanismo es incierto.

2. Macrólidos

La incidencia de reacciones ha aumentado de forma significativa en los últimos años, de forma paralela a un incremento en su utilización. Se dividen según el número de átomos de carbono de su molécula: eritromicina, roxitromicina, claritromicina (14), azitromicina (15) y josamicina y espiramicina (16). Los macrólidos más implicados son la espiramicina y, con menor frecuencia, la eritromicina. Clínicamente predominan los cuadros inmediatos de urticaria o distintas reacciones cutáneas retardadas. Con espiramicina también se han publicado casos de urticaria de contacto y asma por exposición laboral. La rentabilidad de los tests cutáneos es muy baja y también se han comunicado parches positivos en historias de exantema fijo y eccemas. La confirmación definitiva

sería, como en la mayoría de los casos, mediante el test de provocación.

3. Quinolonas

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad es baja pero creciente. Las quinolonas implicadas con más frecuencia son : ácido nalidíxico, ácido pipemídico, ciprofloxacino, norfloxacino y ofloxacino. Con las últimas generaciones de quinolonas en menor medida, aunque ya se han comunicado algunas reacciones. Clínicamente se describen tanto reacciones inmediatas, de probable mecanismo IgE, como tardías. La rentabilidad de los tests cutáneos es muy baja, encontrándose falsos positivos por su efecto irritante, y también se han descrito algunos casos con tests epicutáneos positivos. Existe gran reactividad cruzada entre las distintas quinolonas que habría que comprobar mediante el test de provocación.

4. Otros antibióticos

Cotrimoxazol: continúa siendo relevante en el paciente VIH al que origina exantemas y ante lo cual se han desarrollado diferentes pautas de desensibilización. En el resto de los pacientes sigue siendo una de las principales causas de exantema fijo, pudiendo realizarse tests epicutáneos.

Aminoglucósidos: la incidencia ha descendido drásticamente ante su menor utilización, sobre todo la estreptomina. Se ha confirmado la existencia de reactividad cruzada y son frecuentes los casos de eccema de contacto (neomicina).

Tetraciclinas: destacan por su capacidad fotosensibilizante y también presentan reactividad cruzada.

Vancomicina y teicoplanina: existen casos de reactividad cruzada entre ambas aunque son muy raros los descritos por mecanismo de hipersensibilidad. La provocación en caso de la vancomicina debe realizarse en infusión lenta para evitar el típico síndrome del hombro rojo (*flushing* y prurito generalizado por liberación inespecífica de histamina)

Antiinflamatorios no esteroideos

Los grupos farmacológicos son:

- Salicilatos (ácido acetilsalicílico, acetilsalicilato de lisina, diflunisal, salsalato, salicilamida...)
- Pirazolonas (dipirona, metamizol, propifenazona, fenilbutazona...).
- Ácidos fenámicos (ácido mefenámico, ácido niflúmico...).
- Ácidos propiónico (ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, ketorolaco...).
- Oxicams (piroxicam, droxicam...).
- Indolacéticos (indometacina...).
- Arilacéticos (diclofenaco, aceclofenaco...).
- Nicotínicos (clonixinato de lisina, isonixina...).

Son el segundo motivo de consulta tras los betalactámicos. Según el mecanismo de la reacción se clasifican en:

- Alergia a AINE: son reacciones selectivas probablemente IgE mediadas con un AINE de un único grupo con buena tolerancia al resto. Este mecanismo se comprueba sobre todo con pirazolonas, en que los tests cutáneos con frecuencia son positivos. Con el resto habitualmente no se realizan por su nula rentabilidad diagnóstica. Clínicamente causan urticaria-angioedema y anafilaxia. Para diferenciar este proceso de una intolerancia se comprueba la tolerancia a otros AINE mediante historia clínica o con provocación oral, habitualmente con AAS. Cuando se toleren otros AINE la indicación de la provocación con el fármaco sospechoso dependerá de su necesidad y de la gravedad de la reacción.
- Intolerancia a AINE: son reacciones provocadas por AINE estructuralmente diferentes y mediadas por

un probable mecanismo farmacológico: la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) disminuye la síntesis de PGE2 e incrementa la síntesis de cis-leucotrienos, responsables de la sintomatología. Existen dos isoformas de COX: isoenzima COX 1, constitutiva, responsable de la síntesis de prostaglandinas en el riñón, estómago y vasos, su inhibición media una posible intolerancia a AINE; isoenzima COX 2, inducida; su expresión sucede ante un proceso inflamatorio. La mayoría de los AINE inhiben ambas, aunque algunos presentan una selectividad total (rofecoxib y celecoxib) para COX 2 lo cual les permite mantener su eficacia antiinflamatoria y una posible tolerancia en pacientes intolerantes.

La reacción se manifiesta con un intervalo de minutos a horas y pueden existir varias respuestas:

- Respiratoria: la mayoría son pacientes con síndrome de ASA - tríada (asma intrínseca, rinitis crónica con poliposis nasal e intolerancia a AINE) y se suele manifestar con clínica nasconjuntival y broncos-pasmo.
- Cutánea: con urticaria-angioedema y ocurre sobre todo en pacientes con urticaria crónica de base.
- Anafilactoide: pueden cursar con gran severidad sin diferencias clínicas evidentes con los casos de anafilaxia de reacciones selectivas.

El diagnóstico de las reacciones de intolerancia se basa en la historia clínica y en el test de provocación. En el supuesto de reacciones con diferentes AINE se valorará bien una provocación con AAS para confirmar el diagnóstico de intolerancia o bien una provocación con fármacos alternativos: paracetamol y/o inhibidores selectivos de COX 2. En los casos de historia exclusiva con un AINE se actuará tal como se indicaba en el caso de reacciones selectivas. Hasta el momento, en los estudios realizados la tolerancia con inhibidores selectivos de la COX 2 es muy buena. En los pacientes intolerantes se deben prohibir todos los AINE excepto paracetamol e inhibidores de la COX 2 cuando se confirma su tolerancia. Se

debe proporcionar al paciente un listado con fármacos alternativos no AINE como opiáceos: dextropropoxifeno, pentazocina, petidina, codeína, bromuro de hioscina, etc.

La desensibilización con AAS está indicada cuando sea precisa como antiagregante en intolerantes con clínica respiratoria, pudiendo mejorar su sintomatología.

Anestésicos generales

Aproximadamente el 52% se corresponden con reacciones alérgicas y el 48% restante, con reacciones pseudoalérgicas o anafilactoides. Clínicamente son indistinguibles, pudiendo cursar con manifestaciones sólo cutáneas (eritema o urticaria) y, con menor frecuencia, broncoespasmo o anafilaxia.

Entre los agentes implicados, los relajantes musculares son responsables de más del 50% de las reacciones, seguidos del látex en un 13%. El resto son causados por otros fármacos "anestésicos" como hipnóticos o inductores, opiáceos y neurolepticos, antibióticos, AINE y, excepcionalmente, otros agentes como sustitutivos coloidales del plasma (gelatinas y dextranos), proteínas (protamina) o sustancias químicas empleadas en la esterilización del instrumental médico-quirúrgico (formaldehído y óxido de etileno).

Miorrelajantes

Los más empleados son atracurio, pancuronio, vecuronio, succinilcolina y, más recientemente, mivacurio y cisatracurio. Originan tanto reacciones pseudoalérgicas por su poder histaminoliberador (succinilcolina y atracurio) como reacciones alérgicas IgE mediadas.

El diagnóstico de sensibilización se establece mediante tests cutáneos: prick e intradermorreacción. Ambas presentan una correlación y reproductividad elevadas y una sensibilidad y especificidad superiores al 95%. La especificidad se reduce con los más histaminoliberadores, siendo importante emplear las concentraciones apropiadas.

Tanto los tests cutáneos como los estudios de inhibición realizados entre miorrelajantes sugieren la existencia de reactividad cruzada elevada. En casos de sensibilización a un miorrelajante hay que realizar tests cutáneos con los restantes, permitiendo el empleo sólo de aquellos que tengan pruebas negativas.

Analgesicos opiáceos

Las reacciones anafilactoides son infrecuentes y suceden en aquellos con gran poder de histaminoliberación (morfina y meperidina) en oposición a otros escasamente histaminolibadores (fentanilo, alfentanilo, sulfentanilo). Las reacciones anafilácticas IgE mediadas también son infrecuentes y se diagnostican mediante tests cutáneos. Se ha objetivado reactividad cruzada entre algunos de ellos.

Inductores e hipnóticos

- Tiopental: barbitúrico empleado como hipnótico. Se diagnostica mediante tests cutáneos aunque su sensibilidad es muy baja. También causan exantemas maculopapulosos o descamativos.
- Propofol: excepcionalmente causa reacciones IgE mediadas. Con mayor frecuencia origina eritemas leves y evanescentes sin mecanismo inmunológico empleado.
- Etomidato y ketamina: ambos se pueden emplear como alternativas seguras al no ser histaminolibadores y sólo existir alguna reacción adversa excepcional.
- Benzodiazepinas: se emplean como inductores, sobre todo diazepam, midazolam y lorazepam. Suelen ser alternativas seguras.

Anestésicos locales

Las consultas por posible reacción adversa con anestésicos locales son frecuentes pero la mayoría son causadas por sustancias asociadas como la adrenalina.

Las reacciones alérgicas son muy raras.

Se dividen en dos grupos: grupo I o ésteres del ácido para-aminobenzoico (procaína, benzocaína, tetracaína...) y grupo II o amidas (lidocaína, mepivacaína, bupivacaína...). Los fármacos del grupo I se emplean sobre todo como anestésicos tópicos, son causa de eccema de contacto y presentan reacción cruzada entre sí. Los anestésicos del segundo grupo son los más utilizados, no tienen reactividad cruzada entre sí ni con el primer grupo y sus reacciones se estudian mediante tests cutáneos y tests de provocación.

Otros fármacos

El listado es extremadamente numeroso; no obstante, entre ellos podrían destacar: los corticoides, anticonvulsivantes, antirretrovirales, quimioterápicos e IECA.

Bibliografía

1. Blanca M, Canto G, Fernández J, García-Robaina C, Juste J, López Serrano C, Martí Guadaño E, Martínez I. Reacciones adversas a fármacos con base inmunológica. Una visión a largo plazo. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 1997; 12:283-286.
2. González Pérez R, Poza Guedes P, Vives R, Canto G. Antiinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) *Alergol Inmunol Clín* 2002; 17: 247-254.
3. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W and ENDA. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 44-0.
4. Tilles SA, Slatore CG. Hypersensitivity reactions to non-beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003 Jun; 24(3): 221-8.
5. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. En: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, et al., editores. *Allergy. Principles and practice*. 5th ed. Mosby-Year Book, 1998: 1225-1134.
6. Szczeklik A. Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy* 1987;57:113-118.
7. Smith JW, Johnson JE, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions II. An evaluation of penicillin allergy. *N Engl J Med* 1966; 274: 998 -1002.
8. Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg* 2003 Nov;97(5):1381-95.
9. Khoury L, Warrington R. The multiple drug allergy syndrome: a matched-control retrospective study in patients allergic to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 462- 464.
10. Van Arsdel PP. Adverse drug reactions. En: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, eds. *Allergy, principles and practice*. 2nd ed. St Louis: Mosby CV, 1993:1389 - 414.

Correspondencia:
Javier Subiza
www.clinicasubiza.com