

Reacciones alérgicas a fármacos. Abordaje en atención primaria y en el hospital

Begoña Cueva Oliver^{a,*}, José Luis Carretero Ares^b, Purificación González Delgado^a y Javier Fernández Sánchez^a

^aServicio de Alergología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

^bCentro de Salud Los Ángeles. Departamento de Salud Alicante-Hospital General. Área 19. Alicante. España.

*Correo electrónico: oliverinem@yahoo.es

Puntos clave

- Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad son reacciones impredecibles, no relacionadas con las dosis ni con ningún tipo de interacción entre medicamentos.
- Las reacciones alérgicas a medicamentos (RAM) son el tercer motivo de consulta en los servicios de alergia (15%).
- Pueden ser inmediatas (1.ª hora de la toma del medicamento) o tardías (más tiempo).
- La RAM más frecuente es la de tipo inmediato, IgE mediada.
- Las reacciones más graves son la anafilaxia y algunas toxicodermias, como la necrólisis epidérmica tóxica, que pueden ser mortales.
- La historia clínica es fundamental, así como recoger el fármaco implicado en la reacción.
- Las pruebas de diagnóstico siempre deben llevarse a cabo en servicios de alergología con personal entrenado, ya que no son inocuas.
- El diagnóstico incluye pruebas *in vitro* o de laboratorio y técnicas *in vivo* sobre el paciente, cutáneas y test de exposición.
- Tras confirmar la alergia a un medicamento, la conducta será la evitación del medicamento causante de la reacción, y de los fármacos relacionados.
- En el caso de necesitarse, y no tener otras opciones, se puede intentar una desensibilización o inducción de tolerancia al medicamento en cuestión.

Palabras clave: Efectos adversos • Antibióticos • Atención primaria • Hipersensibilidad a fármacos • Epidemiología.

Introducción

Las *reacciones adversas a medicamentos* (RAM) suponen un problema importante en la práctica médica diaria y constituyen el *tercer motivo* de consulta en los servicios de alergia (15%).

Según la World Allergy Organization (WAO), las RAM afectarían a la décima parte de la población mundial, así como al 20% de los pacientes hospitalizados, lo que implica un riesgo de morbilidad para el paciente *per se* y adicionalmente por el uso de fármacos alternativos que pueden ser de menor eficacia, además de conllevar un mayor gasto sanitario^{1,2}.

Se define RAM, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), como cualquier efecto perjudicial y no intencionado producido por un fármaco, que ocurre a las dosis utilizadas para profilaxis o tratamiento³.

No se incluirían errores en la administración y dosificación, sobredosis accidental o intencionada, el incumplimiento del tratamiento o la no obtención de efecto terapéutico. En publicaciones más recientes, los criterios son menos restrictivos, y se incluyen las sobredosis dentro de las RAM, ya que se considera un riesgo posible y previsible al prescribir un medicamento⁴.

Clasificación de las reacciones adversas a fármacos

RAM tipo A

Son dosis dependientes, predecibles, relacionadas con la actividad del fármaco y pueden aparecer en cualquier individuo. Son las más frecuentes, suponen hasta el 80-90% de las mismas. Se pueden subclasificar en (tabla 1)²:

- *Sobredosis/toxicidad*: efecto tóxico en relación con su concentración, depende de un exceso de dosis, reducción en la excreción o ambas. Ejemplo: depresión respiratoria por sedante.

- *Efectos colaterales*: debido a acciones farmacológicas del medicamento, no deseables pero inevitables y con dosis normales. Son las RAM más frecuentes. Ejemplo: taquicardia por adrenalina.

- *Efectos secundarios o indirectos*: son consecuencia indirecta de la acción farmacológica principal del fármaco, implican efectos farmacológicos indeseables a las dosis recomendadas. Ejemplo: osteoporosis por tratamiento corticoideo.

- *Interacción farmacológica*: consecuencia de la acción de un fármaco sobre la eficacia o toxicidad de otro fármaco.

RAM tipo B

Estas reacciones no dependen de la dosis, son impredecibles y afectan solo a determinados individuos. La predisposición a padecerlas depende de características genéticas en individuos susceptibles. En ocasiones, son reacciones graves que conllevan la retirada del fármaco⁵.

En los últimos años están progresando los estudios de farmacogenética, farmacogenómica y farmacocinética, para tratar de comprender cómo la misma dosis produce diferentes efectos en función de los diferentes genotipos y así evitar intoxicaciones o fallos terapéuticos, avanzando hacia una prescripción personalizada a cada paciente según el genotipo⁶⁻⁸.

La clasificación de reacciones tipo B engloba:

- *Idiosincrasia*: respuesta cuantitativamente anormal de un fármaco, diferente a la acción farmacológica, estando involucradas alteraciones genéticas en relación con déficits metabólicos o enzimáticos sin implicar un mecanismo inmunológico, siendo este en la mayoría de casos desconocido.

- *Intolerancia*: fenómeno de toxicidad farmacológica, con pequeñas dosis, en determinadas personas con susceptibilidad aumentada a los efectos farmacológicos o alteración en su metabolismo.

- *Reacciones de hipersensibilidad*: alérgicas y no alérgicas.

En las *no alérgicas*, los síntomas y signos son similares a los que ocurren en las reacciones de tipo alérgico, pero no se

deben a un mecanismo inmunológico, sino que se trata de la liberación de histamina a partir de la degranulación de mastocitos y basófilos. Esto puede ocurrir con fármacos del tipo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), anestésicos,

TABLA 1. Clasificación de las reacciones alérgicas a fármacos y a medicamentos

RAM	Reacciones predecibles	Reacciones no predecibles
	Efecto colateral	Intolerancia
	Efecto secundario	Idiosincrasia
	Interacción medicamentosa	Reacción alérgica/inmunológica
	Sobredosis/intoxicación	Reacción pseudoalérgica
RAF	Reacciones sistémicas	Reacciones organoespecíficas
	Anafilaxia	Cutáneas
	Enfermedad del suero	Urticaria y angioedema
	Vasculitis	Erupciones maculopapulares
	Enfermedades autoinmunes inducidas por fármacos	Dermatitis exfoliativa
	Reacciones multisistémicas complejas	Vasculitis (sobre todo leucocitoclástica)
	Reacciones anafilactoides (mecanismo no inmunológico)	Exantema fijo medicamentoso
	Fiebre medicamentosa	Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)
		Eritema exudativo multiforme/síndrome de Stevens Johnson
		Eritrodermia
		Dermatitis alérgica de contacto
		Fotodermatitis
		Hematológicas
		Eosinofilia
		Citopenias
		Pulmonares
		Reacciones inflamatorias
		Fibrosis pulmonar
		Hepáticas
		Colestasis
		Daño hepatocelular
		Renales
		Nefritis intersticial
		Vasculitis
		Cardiológicas
		Pericarditis
		Miocarditis

quimioterápicos, biológicos, vancomicina, protamina y también en el caso de medios de contraste radiológico⁸⁻¹⁰.

Las *reacciones alérgicas a fármacos* (RAF) son aquellas cuyo mecanismo es inmunológico, suponen entre un 6% y un 10% de todas las RAM, pero incluyen muchas reacciones graves y la mortalidad puede llegar al 10%. Se caracterizan por ser específicas del fármaco inductor, remiten al suspenderlo y se reproducen al reintroducirlo; requieren una exposición previa. Suelen ser impredecibles e independientes de la dosis¹⁰.

En ocasiones pueden existir *reacciones cruzadas* con otros fármacos de similar estructura química o debido a que presentan el mismo mecanismo de acción. En el primer caso está estudiada la reactividad cruzada entre betalactámicos y cefalosporinas^{10,11}.

Un caso especial lo constituye la intolerancia al ácido acetilsalicílico (AAS); por su efecto inhibidor de la ciclooxigenasa puede causar broncoespasmo en pacientes con asma intrínseco, al igual que otros fármacos AINE, incluso con diferente estructura química, por lo que deben evitarse todos estos fármacos con mecanismo de acción similar en estos pacientes¹¹⁻¹³.

Además, existen factores de riesgo determinantes, que pueden depender del paciente o del fármaco.

Clasificación de reacciones alérgicas a fármacos

Se clasifican según:

- El tiempo de inicio de la sintomatología: inmediatas y tardías⁵.
 - *Inmediatas*: <1 h de la administración del fármaco, inducidas por un mecanismo IgE.
 - *Tardías*: a partir de una hora, a veces a partir de 24 h o incluso días después. La mayoría mediadas por linfocitos T.
- El mecanismo inmunológico (tabla 2)^{5,7}:
 - *Reacciones tipo I*: mediadas por IgE, con intervención de mastocitos y basófilos. La clínica puede ser: anafilaxia, urticaria, angioedema, broncoespasmo.
 - *Reacciones tipo II*: citotóxicas o citolíticas, mediadas por anticuerpos IgG o IgM, que unidos a los determinantes antigénicos del fármaco producen citólisis por activación del complemento o a través de células. La clínica son citopenias: anemia hemolítica, trombopenia.
 - *Reacciones tipo III*: producidas por inmunocomplejos fármaco-inmunoglobulina (generalmente IgG, puede ser también IgM) que se depositan en los tejidos o vasos y atraen a células inflamatorias y activan el complemento. La clínica que producen es la vasculitis y enfermedad del suero.
 - *Reacciones tipo IV*: mediadas por linfocitos T. A su vez, estas reacciones pueden subclasificarse según la célula efec-

TABLA 2. Clasificación inmunopatogénica de las reacciones de hipersensibilidad por fármacos

Tipo I	Hipersensibilidad inmediata, IgE mediada
	Anafilaxia
	Urticaria
	Algunos exantemas
Tipo II	Reacciones citotóxicas, IgG e IgM mediadas
	Citopenias (anemia hemolítica)
	Algunas vasculitis
	Algunas reacciones organoespecíficas
Tipo III	Reacciones por inmunocomplejos, IgG e IgM mediadas
	Enfermedad del suero
	Algunas vasculitis
Tipo IV	Reacciones mediadas por linfocitos
	Dermatitis de contacto
	Algunos exantemas
	Reacciones cutáneas graves
	Algunas reacciones organoespecíficas

tora que participe. En ocasiones no está claro el mecanismo patogénico, aunque parece claro que está mediado por células como se demuestra en estudios clínicos, inmunohistoquímicos y tras analizar los linfocitos T obtenidos en piel y sangre periférica.

Existen algunas entidades de mecanismo incierto, como son el exantema fijo medicamentoso y la autoinmunidad inducida por fármacos (lupus):

- Según el número de órganos afectados:
 - Reacciones con manifestaciones organoespecíficas.
 - Reacciones con manifestaciones sistémicas.

Factores de riesgo de reacciones alérgicas a fármacos

Se clasifican en:

- *Dependientes del fármaco*¹²: influyen las características inmunogénicas del propio fármaco: si actúan como hapteno o antígeno completo; si tienen capacidad de unirse a proteínas o a los receptores de células T.
 - Haber presentado previamente una reacción con ese fármaco u otro relacionado estructuralmente.
 - La vía de administración parenteral y los regímenes terapéuticos intermitentes y con dosis bajas favorecen el desarrollo de reacciones IgE mediadas. En cambio, las dosis altas y tratamientos prolongados incrementan el riesgo de reacciones tipo II y III.

– Los fármacos más frecuentemente implicados en las reacciones de tipo inmediato son: betalactámicos y AINE.

– Determinados fármacos se asocian con mayor frecuencia a algunas manifestaciones clínicas. Ejemplo: síndrome de Dress y anticomiciales.

• *Dependientes del paciente*^{12,13}:

– Más frecuentes en adultos que en niños y ancianos, por estar más tiempo expuestos o hacer mayor uso de los mismos.

– Más frecuentes en mujeres que en hombres.

– Patología concomitante: lupus, poliposis nasal; o intercurrente: infecciones virales: Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes: HHV-6. Se asocian a reacciones de síndrome de hipersensibilidad o Dress; virus de la inmunodeficiencia humana, tanto por la enfermedad en sí como por los medicamentos empleados (cotrimoxazol, antivirales: abacavir o nevirapina).

– A veces se asocian a atopia, factores genéticos determinados (alelo HLA-B). La asociación de alelos HLA con las RAF condiciona una excepción del carácter impredecible de las reacciones, que afecta a reacciones graves; así, se podría prever una reacción alérgica a abacavir, alopurinol, carbamazepina, dapsona y sulfametoxazol en pacientes con determinados alelos HLA-B, por lo que se recomienda el estudio antes de administrar estos fármacos en población de riesgo, dado que la asociación con HLA es específica del fármaco, etnia y de entidad nosológica.

Epidemiología de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos

En ocasiones los estudios epidemiológicos se basan únicamente en la historia clínica, por lo que es difícil obtener un diagnóstico seguro; a veces se toman varios fármacos al mismo tiempo, las pruebas diagnósticas (cutáneas e *in vitro*) no tienen una sensibilidad adecuada, y no se ha realizado prueba de exposición (costosas, requieren tiempo y tienen riesgos)¹⁴.

Se calcula que solo se notifica el 6-10% de las RAM⁵. El problema fundamental a la hora de catalogar una manifestación clínica como RAM es establecer una relación causa-efecto entre el fármaco y la reacción. Algunos autores establecen categorías entre la reacción y el fármaco: *definitiva*, *probable*, *posible*, *condicional* y *dudosa*. Cuando se evalúan las relaciones definitivas y probables, se tiende a subestimar la verdadera incidencia; en cambio, al incluir las posibles se tiende a sobreestimarla^{10,15}.

En España se dispone de un sistema de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano desde el año 1984 (SEFV-H), de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), a través del cual los profesionales sani-

tarios o los laboratorios farmacéuticos pueden notificar aquellos casos con sospecha de RAM mediante un sistema de tarjetas amarillas. Desde el año 2013 las notificaciones se pueden hacer a través de Internet tanto por profesionales como por el resto de ciudadanos (<https://www.aemps.gob.es/informa/portada/home.htm>).

Los datos epidemiológicos sobre alergia a fármacos en pacientes no hospitalizados y en población general son escasos. De manera global, las reacciones por hipersensibilidad afectarían al 10-20% de pacientes hospitalizados y hasta al 7% de pacientes ambulatorios^{5,14}.

En cuanto a los diferentes tipos de reacciones de hipersensibilidad a fármacos, solo existen estudios a gran escala en el caso de anafilaxia; se estima entre 1,5 y 7,9 los casos de anafilaxia por 100 000 personas/año, y los datos sobre incidencia de anafilaxia inducida por fármacos es limitada, existiendo series de casos de diferentes países. En todo caso, los fármacos constituyen la primera causa de anafilaxia en adultos, y los alimentos, la primera en niños¹⁶⁻¹⁸.

Clínica de las reacciones alérgicas a fármacos

Aunque la mayor parte del metabolismo de los fármacos se realiza en el hígado, alrededor de un 30% tiene lugar en órganos extrahepáticos, entre ellos la piel, donde se han identificado varias isoenzimas del citocromo p450, sobre todo a nivel de los queratinocitos, lo que explica su papel en la metabolización de los fármacos y justifica la frecuente afectación de la piel en las RAF. Se está investigando el papel de las células dendríticas en el proceso de biotransformación de la piel⁶.

En las reacciones inmediatas mediadas por IgE existe un solo mecanismo fisiopatológico; sin embargo, se pueden desarrollar manifestaciones clínicas de muy diversa variedad.

Las manifestaciones más comunes son la *urticaria* y el *angioedema*, presentes en el 90% de los pacientes, aunque no se puede excluir el diagnóstico de anafilaxia en ausencia de clínica cutánea, como ocurre en los casos de anafilaxia de rápida evolución. En orden de frecuencia le siguen la afectación de vías respiratorias con obstrucción de vías altas, seguida de disnea y sibilancias¹⁹.

La hipotensión, síncope y clínica gastrointestinal están presentes en el 30% de los casos. El compromiso cardiovascular viene determinado por la hipotensión que conduce al fracaso circulatorio y en poco tiempo al colapso hemodinámico^{16,17}.

La anafilaxia es una reacción sistémica grave que aparece tras el contacto, aplicación o administración de un fármaco, generalmente en minutos, y es más grave cuanto mayor es la rapidez en la aparición de los síntomas; estos pueden progresar rápidamente si no se realiza el tratamiento adecuado²⁰.

Existen diferentes grados de anafilaxia según su gravedad y en ocasiones puede cursar con manifestaciones como síncope aislado, pérdida de conciencia, cefalea, contracciones uterinas o sensación de muerte inminente^{20,21}.

La liberación de mediadores, presentes en basófilos y mastocitos, algunos preformados y otros de nueva síntesis, son los responsables de las manifestaciones clínicas.

En las reacciones mediadas por células, el mecanismo implicado es muy heterogéneo; participan diferentes subtipos celulares y mediadores inflamatorios y citotóxicos. Las respuestas inmunitarias frente a fármacos generadas por linfocitos T se inician en los tejidos donde se encuentran las células dendríticas, que captan y procesan los fármacos. En este tipo de reacciones, la respuesta linfocitaria efectora tiene un patrón de citocinas y quimiocinas caracterizado por Th1. Las RAF pueden ser organoespecíficas (dermatitis alérgica de contacto) o sistémicas. Diferentes estudios indican que al igual que ocurre en la piel, durante una respuesta inflamatoria alérgica inducida por fármacos, se inducen mediadores inflamatorios a nivel del tejido diana, atrayendo a linfocitos T citotóxicos desde la sangre periférica, iniciando el proceso de incorporación de otros tipos celulares del sistema inmunitario innato y adaptativo, que amplificarán la respuesta^{13,14,19,20}. No existe un patrón clínico característico de presentación de reacciones alérgicas.

Otro tipo de reacciones sistémicas, cuyo mecanismo en ocasiones es desconocido son: la fiebre medicamentosa, enfermedad del suero, vasculitis por hipersensibilidad, enfermedades autoinmunes y lupus inducido por fármacos²⁰.

Entre las reacciones organoespecíficas, la piel es el órgano que se afecta con mayor frecuencia: hasta un 2% de pacientes hospitalizados presentan reacciones cutáneas⁵. Son muy heterogéneas, tanto por su gravedad como por su morfología, y ninguna es específica de un fármaco concreto, por lo que en ocasiones es útil la biopsia cutánea, a pesar de que no nos revela cuál es el fármaco causal. La aparición de lesiones cutáneas ampollosas, purpúricas, ulcerosas o necróticas, la aparición de síntomas sistémicos o la afectación de mucosas debe hacernos sospechar que estamos ante una reacción grave^{5,13,20}.

La afectación cutánea más frecuente es la erupción exantemática o exantema maculopapular (95%), y su morfología puede variar, así como el tamaño de las lesiones y su extensión, desde tenues máculas a erupciones extensas generalmente eritematosas o maculopapulares o morbiliformes. Suelen presentarse entre 4 y 14 días de comenzar el tratamiento, aunque si ya está sensibilizado puede ocurrir entre horas y 2 días. La evolución es hacia la descamación y curación entre 1 y 2 semanas tras retirar el fármaco. En ocasiones pueden evolucionar a eritrodermia o reacciones cutáneas graves como síndrome de Dress, necrólisis epidérmica tóxica, o síndrome de Stevens Johnson^{5,20}.

La segunda afectación cutánea en frecuencia es la urticaria-angioedema. Se caracteriza por pápulas habonosas, eritematosas, edematosas, a menudo confluyentes en placas, evanescentes y pruriginosas. Cuando afecta a la dermis y al tejido subcutáneo se manifiesta como angioedema, y afecta a la cara, párpados, labios, pabellones auditivos, genitales, manos y pies, y puede afectar a lengua, orofaringe y laringe. Ambos, urticaria y angioedema se asocian en el 50% de los casos, y puede ocurrir de forma aislada o en el seno de un cuadro sistémico de anafilaxia o enfermedad del suero. Suelen aparecer entre minutos y horas tras administrar el fármaco, pero pueden presentarse días-semanas después. Las lesiones individuales desaparecen en menos de 24 horas, aunque pueden salir nuevas lesiones durante 1-2 semanas. En el caso de persistir las lesiones más de 24 horas o la erupción más de 2 semanas, tendríamos que considerar otros diagnósticos como la urticaria-vasculitis^{8,15,18}.

Otra forma de afectación cutánea sería la dermatitis de contacto alérgica, habitualmente en relación con tratamientos tópicos, en la zona de aplicación, piel generalmente, que puede afectar a mucosas como ocurre con colirios, corticoides nasales o inhalados, por lo que debe sospecharse cuando no hay mejoría o bien hay empeoramiento de lesión previa. En estos casos, el responsable puede ser el principio activo, vehículo o aditivos (parabenos, tiomersal, perfumes, etc.)^{5,20}.

Manifestaciones cutáneas menos frecuentes:

- Exantema fijo medicamentoso.
- Eritrodermia o dermatitis exfoliativa generalizada.
- Fotosensibilidad.
- Eritema multiforme.
- Eritema nudoso.

Reacciones cutáneas graves:

- Síndrome de Stevens-Johnson.
- Necrólisis epidérmica tóxica.
- Síndrome de hipersensibilidad sistémico o síndrome de Dress.
- Pustulosis exantemática aguda generalizada.

Diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad inducida por fármacos

La mayoría de las reacciones adversas a medicamentos son referidas como alérgicas por el paciente, aunque solo el 5-10% lo son. El diagnóstico de las reacciones alérgicas a medicamentos se basa en^{5,8}:

- Historia clínica detallada.

- Métodos *in vivo*: pruebas cutáneas y exposición controlada.
- Métodos *in vitro*.

La *historia clínica* es fundamental. Permite establecer la relación temporal entre el inicio de los síntomas y la toma de fármacos, así como la evolución tras su suspensión o reintroducción. En muchos casos es el único método diagnóstico; asimismo, es el único al alcance de cualquier médico^{8,13,17}.

En caso de sospechar una RAF es muy importante:

- Anotar el nombre y composición del fármaco sospechoso.
- Preguntar por tomas previas del fármaco o de otros de composición similar.
- Anotar cuánto tiempo lleva tomando el fármaco y tiempo transcurrido desde la última dosis y el inicio de los síntomas.
- Describir la clínica que ha presentado, duración y tratamiento empleado para tratar la reacción.

En caso de que la reacción haya pasado hace tiempo^{5,20}:

- Indagar si ha habido alguna toma posterior de ese fármaco o similares, y si le han producido reacciones.
- Ver la evolución de los síntomas; así, en las inmediatas no suelen superar las 24 horas, en cambio las no inmediatas pueden durar incluso meses.

Para tratar de prevenir las reacciones alérgicas, debemos tener en cuenta:

- Antes de iniciar un tratamiento preguntar por antecedentes de alergia a medicamentos.

- Utilizar medicamentos con un solo principio activo, preferiblemente por vía oral.
- Utilizar el menor número de fármacos posible.

Las *pruebas cutáneas*, muy empleadas en el diagnóstico etiológico de enfermedades atópicas tales como el asma o la rinitis, no siempre son útiles para el estudio de reacciones alérgicas medicamentosas debido a diversos factores^{17,20}:

- El mecanismo de las reacciones no siempre está claro; si no es alérgico, las pruebas no tendrán ninguna utilidad.
- La mayoría de los fármacos, moléculas de bajo peso molecular, se comportan como haptenos. Si no se unen a un *carrier* adecuado, desconocido en la mayoría de los casos, suelen producirse falsos negativos.
- Muchos medicamentos tienen un efecto irritante y pueden producir falsos positivos.

En algunos casos concretos, las pruebas cutáneas sí resultan de utilidad^{20,21}:

- Macromoléculas (algunas hormonas, vacunas, sueros heterólogos).
- Alergia a betalactámicos: en este caso las pruebas cutáneas tienen una sensibilidad alta.
- Anestésicos generales: en este caso es el único método diagnóstico disponible junto con el informe anestésico, dado que la prueba de exposición está contraindicada por el efecto farmacológico de los anestésicos.

La sensibilidad de las pruebas cutáneas es mayor cuando se realizan en los tres primeros meses siguientes a la reacción. Se comienza por el *prick* y si es negativa se pasa a la intradermorreacción, que se realiza en diluciones seriadas progresivamente crecientes hasta la concentración máxima o se detiene en aquella que resulte positiva (fig. 1 A y B).

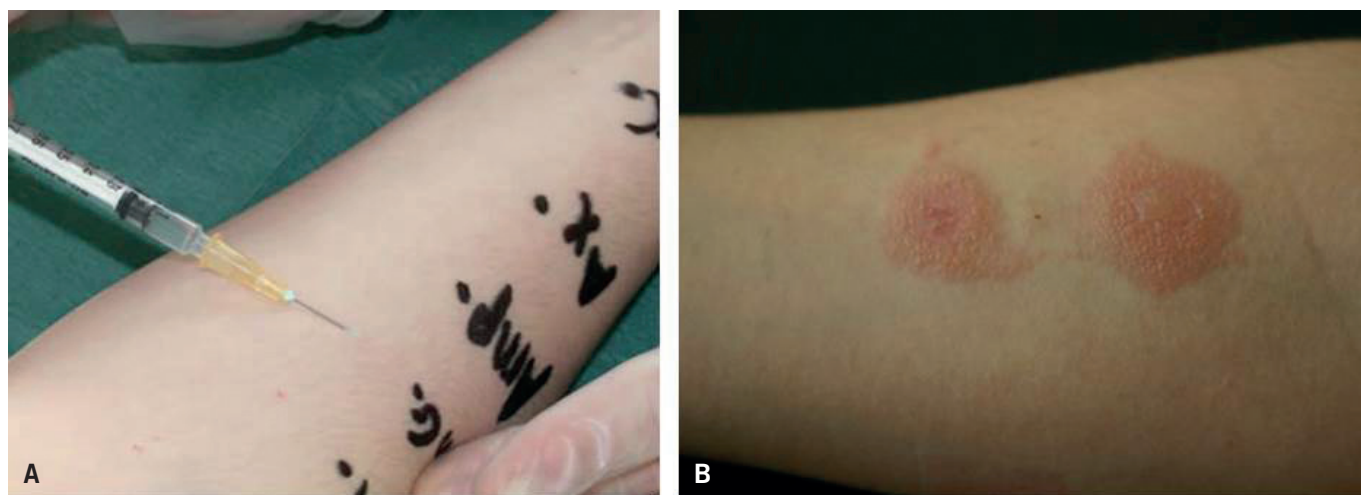


Figura 1. A) Pruebas de intradermorreacción. B) Positividad de las mismas a las 24 horas.

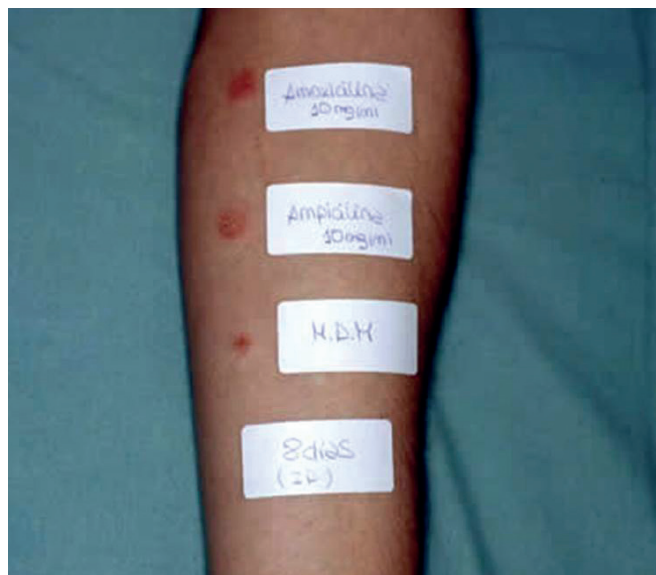


Figura 2. Pruebas epicutáneas a betalactámicos.

En las reacciones no inmediatas (retardadas o tardías) son útiles las pruebas epicutáneas (fig. 2).

La *prueba de exposición* está indicada en los casos en los que las anteriores (historia clínica y pruebas cutáneas) no hayan sido suficientes para llegar al diagnóstico. Consisten en administrar de forma controlada dosis inicialmente pequeñas y progresivamente crecientes hasta la dosis terapéutica del fármaco para comprobar su tolerancia o reproducción de los síntomas. Solo se deberán realizar en centros especializados, bajo control estricto de un alergólogo, ya que pueden desencadenarse reacciones graves. Indicadas para descartar la existencia de sensibilización a un fármaco en caso de historia clínica poco sugestiva y en aquellos casos en los que haya necesidad terapéutica de ese fármaco. Están contraindicadas en los casos de historia de reacción grave al medicamento^{1,11,13}.

Pruebas in vitro: tienen limitaciones similares a las descritas en las pruebas cutáneas; algunas no se utilizan de rutina. La ventaja es que no revisten peligro para el paciente^{5,21}:

- Determinación de IgE específica: útil para betalactámicos, aunque es menos sensible que las pruebas cutáneas y se negativiza más rápido con el tiempo.

- Determinación de mediadores, útiles en el momento de la reacción: la determinación de triptasa sérica o histamina en orina apoyarían el diagnóstico de una reacción alérgica a un fármaco, especialmente en caso de reacciones graves, aunque no nos orienta al fármaco implicado.

- Test de transformación linfocitaria: solo utilizado de forma experimental, la interpretación es controvertida.

- Test de activación de basófilos: mide los basófilos activados en presencia del fármaco.

Tratamiento

Reacción aguda^{21,22}:

- Identificar la clínica como alergia a fármacos y su posible mecanismo etiopatogénico. Debemos examinar no solo la piel, sino la afectación extracutánea (respiratoria, digestiva, etc.) y no olvidar una toma de tensión arterial, dado que a veces la clínica cutánea puede no estar presente y estamos ante una reacción que puede progresar rápidamente y evolucionar de forma fatal.

- Retirada del fármaco sospechoso.

- Si es posible, la determinación de mediadores para identificar el tipo de reacción.

- Tratamiento sintomático: por medio de antihistamínicos, corticoides y en caso de reacción anafiláctica seguir el protocolo de la Guía de Actuación en Anafilaxia, GALAXIA²⁰ (<http://www.seaic.org/profesionales/galaxia>) (fig. 3).

En caso de conocer la existencia de historia anterior de sensibilización alérgica:

- Utilizar medicación alternativa.

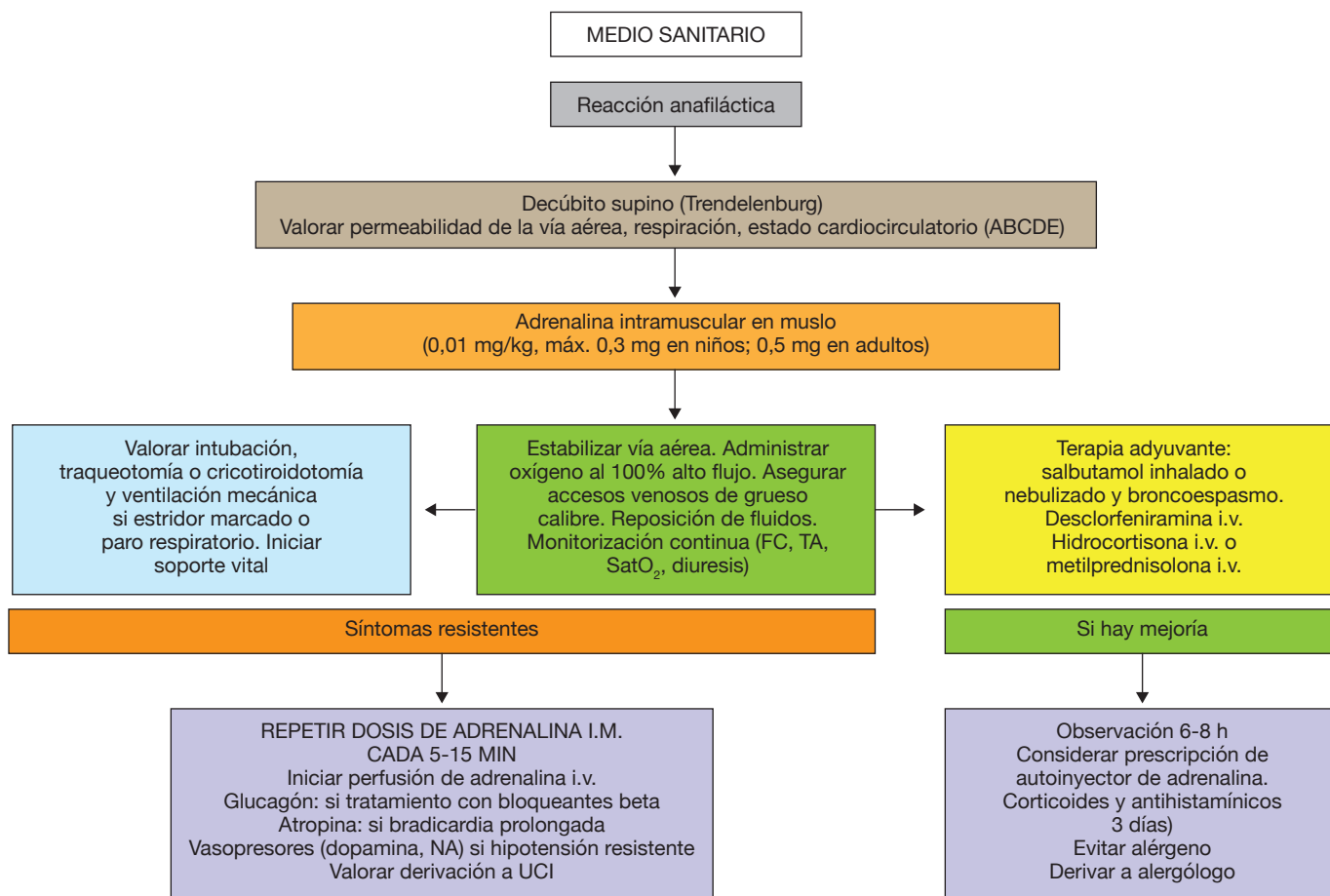
- *Premedicación:* útil en reacciones anafilactoides; por ejemplo, en reacciones frente a contrastes yodados. No útil en reacciones verdaderamente alérgicas, en las que puede enmascarar una reacción leve; en cambio no evitarían una reacción anafiláctica²³⁻²⁵.

- *Desensibilización:* cuando no es posible el uso de medicación alternativa como ocurriría en el caso de tratamientos oncológicos, o una infección causada por un determinado agente sensible a un determinado fármaco. Existen protocolos para diversos fármacos, consistentes en la administración progresiva a intervalos cortos de tiempo de dosis crecientes del fármaco hasta alcanzar la dosis terapéutica. Una vez conseguida esta, se debe mantener la administración continuada del fármaco, ya que si se deja de administrar se podrían desencadenar síntomas fatales debido a una resensibilización. Es de utilidad cuando se demuestra que existe una sensibilización (IgE específica) y hay que tener en cuenta que se trata de una medida temporal de tolerancia al fármaco, por lo que se debe repetir el protocolo cada vez que se deba realizar el tratamiento^{5,20}.

Errores comunes ante una alergia a fármacos

- Sentirse culpable (solo si el paciente ha referido previamente sospecha o alergia a algún fármaco relacionado, hay error médico), el primer episodio de alergia es impredecible.

- Aconsejar que tire el fármaco; si es alérgico y vuelve a tomarlo con posterioridad puede tener una reacción incluso



FC: frecuencia cardíaca; NA: noradrenalina; SatO₂: saturación de oxígeno; TA: tensión arterial.

Figura 3. Algoritmo de actuación en anafilaxia (Guía Galaxia, 2016).

más grave. Debemos recoger el fármaco implicado o sospechoso, así como tomar nota del tiempo que llevaba tomándolo y realizar anotaciones del tipo de reacción que presenta; si es posible indicar, que recoja fotografías del proceso, que serán muy útiles cuando sea valorado por el especialista.

- No remitir al paciente para estudio alergológico (incluso en casos aparentemente evidentes, a veces puede ser otra causa, o podemos evitar un fármaco, pero no otros con reactividad cruzada).

- Realizar pruebas para ver si es alérgico o no (el estudio debe realizarse por personal entrenado y en condiciones de seguridad para el paciente, con los medios de soporte necesarios en caso de reacción)^{1,5,8,13}.

Agradecimientos

A Encarnación Aguilar y a Rosa Trigueros, por su magnífica ayuda en el apoyo bibliográfico de este trabajo.

Bibliografía

1. Thong BY-H, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71:684-700.
2. Simons FER, Arduzzo LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2014;7:9.
3. <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.4.html>
4. Pichler WJ, ed. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007.
5. Fernández J. *Alergia básica*. Barcelona: MRA Ediciones; 2015.
6. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:259.
7. Uzzaman A, Cho SH. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33:S96-9.
8. Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Erwin P, Murad MH, Campbell RL. Time of onset and predictors of biphasic anaphylactic reactions: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;3:408-16.e2.
9. Tramèr MR, von Elm E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ*. 2006;333:675.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.

11. Messaad D, Shala H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J. Drug provocation test in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med.* 2004;140:1001-6.
12. Alberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy.* 2003;58:854-63.
13. Ditto AM. Drug allergy. Part A. Introduction, epidemiology, classification of adverse reactions, immunochemical basis, risk factors, evaluation of patients with suspected drug allergy, patient management considerations. En: Grammer LC, Greenberger PA, eds. *Patterson's Allergic Diseases.* 7.^a ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Lippincott, Williams & Wilkins; 2009. p. 238-75.
14. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001;1:305-10.
15. Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions. A critical review. *JAMA.* 1975;234:1236-41.
16. Gamboa Setién PM. Alergia a los medicamentos. *Alergológica 2005.* Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. 1.^a ed. Madrid: Luzán; 2006. p. 257-82.
17. Allergy & Asthma Proceedings www.allergyandasthmaproceedings.com. The Official Journal of Regional, State, and Local Allergy, Asthma, and Immunology Societies (RSLAAIS) and American Association of Certified Allergists (AACA) 2012;33(Suppl 1):110-6.
18. Brown SGA, Mullins RJ, Gold MS. Anaphylaxis: diagnosis and management. *Med J Aust.* 2006;185:283-9.
19. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:S402-7.
20. Cardona Dahl V, Cabañes Higuero N, Chivato Pérez T, De la Hoz B, Fernández Rivas MM, Gangoiti Goikoetxea I, et al. *GALAXIA: Guía de Actuación en Anafilaxia.* Barcelona: Esmon Publicidad; 2016.
21. Nolana JP, Soarb J, Zidemanc DA, Biarentd D, Deakin C, Kosterg RW, et al. *Guías para la resucitación 2010 del Consejo Europeo de Resucitación (ERC).* European Resuscitation Council. 2010. p. 1-167.
22. Simons FER, Sheikh A. Anaphylaxis: the acute episode and beyond. *BMJ.* 2013;346:f602.
23. Siracusa A, Folletti I, Gerth van Wijk R, Jeebhay MF, Moscato G, Quirce S, et al. Occupational anaphylaxis - an EAACI task force consensus statement. *Allergy.* 2015;70:141-52.
24. Brockow K, Schallmayer S, Beyer K, Biedermann T, Fischer J, Gebert N, et al. Effects of a structured educational intervention on knowledge and emergency management in patients at risk for anaphylaxis. *Allergy.* 2015;70:227-35.
25. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernández-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy.* 2014;69:1397-404.