

ALERGIA A MEDICAMENTOS EN ATENCIÓN PRIMARIA. APROXIMACIÓN PRÁCTICA



Jesús González Cervera

Servicio de Alergia Hospital Ramón y Cajal de Madrid

INTRODUCCIÓN:

El conjunto de los efectos adversos no deseados ocasionados por los fármacos quedan englobados dentro de lo que se denominan reacciones adversas a medicamentos (RAM). La organización mundial de la salud (OMS) define RAM como “cualquier efecto perjudicial o no deseado que ocurre tras la administración de una dosis medicamentosa normalmente utilizada en la especie humana para la profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad o para la modificación de una función biológica”. Se incluyen en esta definición las reacciones alérgicas mediadas por mecanismos inmunológicos conocidos o no.

La alergia a medicamentos representa en la práctica clínica habitual un motivo de consulta cada vez más frecuente; suponiendo en la especialidad de alergología un continuo desafío la explicación de los mecanismos inmunológicos y la validación de nuevos métodos diagnósticos para su resolución de forma eficaz y segura.

El hecho de catalogar una manifestación clínica como una RAM resulta extremadamente complicado, Karch y cols⁽¹⁾ establecieron diferentes categorías en lo que respecta a la relación causa efecto:

- **Definitiva:** Existe una secuencia temporal razonable. Se pueden determinar niveles del fármaco en sangre o en tejidos, la clínica mejora al suspender el tratamiento y se reproduce con la nueva exposición.
- **Probable:** Existe una secuencia temporal razonable. Su patrón de respuesta es conocido que sea producida por el fármaco. Se confirma con la mejoría clínica al suspender el tratamiento.
- **Posible:** Secuencia temporal razonable. El patrón de respuesta es conocido pero puede haberse producido por el fármaco o por otros tratamientos.
- **Condicional:** Secuencia temporal rara. El patrón de respuesta es desconocido pero no puede explicarse por la enfermedad del paciente o por otros tratamientos.

- **Dudosa:** Aquellas que no cumplen ninguno de los criterios anteriormente referidos.

CLASIFICACIÓN de las RAMs⁽²⁾:

Reacciones tipo A o predecibles:

- **Sobredosis:** Se producen por el incremento en la dosificación establecida: cefalea y vómitos por teofilinas, sangrado por anticoagulantes orales.
- **Toxicidad:** Sordera por aminoglucósidos.
- **Efectos colaterales inmediatos:** Es el tipo de RAM más frecuente: ej Somnolencia por antihistamínicos.
- **Teratogenicidad:** Focomelia tras tratamiento con talidomida.
- **Carcinogénesis:** Ciclofosfamida en el tratamiento de los linfomas.
- **Interacción medicamentosa:** Diferente biodisponibilidad del fármaco en función de la inducción enzimática ocasionada por otros fármacos.
- **Efectos secundarios:** Son fenómenos que tienen relación indirecta con la acción farmacológica y principal del medicamento y se manifiestan como una nueva enfermedad.

Reacciones tipo B o impredecibles:

- **Idiosincrasia:** Respuesta cualitativamente anormal de un fármaco, distinta de sus acciones farmacológicas, se produce en pacientes susceptibles y no implica mecanismo inmunológico desencadenante.
- **Intolerancia a un fármaco:** El umbral de respuesta es bajo para la acción farmacológica produciéndose como consecuencia una respuesta exagerada.
- **Reacciones pseudoalérgicas:** Se trata de reacciones con ausencia de especificidad inmunológica. Se pueden desencadenar por liberación inespecífica de histamina, degranulación de mastocitos y basófilos. Constituyen el ejemplo más frecuentes las reacciones por contrastes yodados.
- **Hipersensibilidad o reacción alérgica:** Efecto no explicable por la acción farmacológica que induce una respuesta anormal mediada por un mecanismo inmunológico. Se caracteriza por su especificidad, mediada por anticuerpos o linfocitos y que se reproduce con la exposición al fármaco.⁽³⁾

Criterios definitorios de una Reacción alérgica⁽⁴⁾:

- Existe una exposición previa al medicamento intermitente o continuada, como ocurre en otras enfermedades alérgicas, para que se desarrolle la sensibilización.
- La reacción reaparece con la re-exposición al fármaco.
- Una vez establecida la hipersensibilidad puede ser desencadenada por pequeñas dosis del fármaco.
- La reacción no se parece a la acción farmacológica del fármaco.
- La reacción es reproducible por sustancias de estructura química similar (reactividad cruzada).
- La reacción remite al suspender el fármaco inductor.
- Epidemiología de la alergia a medicamentos en pediatría:
 - La alergia a medicamentos constituye en la actualidad en la especialidad de alergia el tercer motivo de consulta más frecuente, sólo superado por el asma y la rinitis. Según datos de Alergológica 2005, los niños representan el 9.8% de los pacientes que consultan por alergia a fármacos, esto se debe a la baja frecuencia de alergia a medicamentos a niños. En este estudio se observó que de los pacientes remitidos por sospecha de hipersensibilidad a fármacos, este diagnóstico sólo se confirmó en el 12% de los pacientes pediátricos estudiados.⁽⁵⁾

Clasificación de las reacciones alérgicas:

La más extendida se basa en los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad (Clasificación de Gell y Coombs)⁽⁶⁾ :

- **Tipo I:** Hipersensibilidad inmediata o mediada por IgE. Suelen acontecer en la primera hora tras la exposición al fármaco. Se produce interacción de un antígeno o un complejo hapteno-molécula transportadora con un anticuerpo: Inmunoglobulina E que se encuentra unida a la superficie de mastocitos y basófilos, desencadenándose la liberación de mediadores inflamatorios como histamina, leucotrienos y triptasa.
- **Tipo II:** Reacción citotóxica o Ig G, Ig.M incluso Ig A mediada, reconocen antígenos unidos a la membrana de los eritrocitos, neutrófilos, plaquetas y células epiteliales de glándulas o mucosas induciendo la activación del complemento.
- **Tipo III:** mediada por inmunocomplejos: Estas reacciones se producen por el depósito Ag-Ac en determinados tejidos, y los síntomas clínicos dependerán del órgano diana en el que se depositen, principalmente riñones y piel. La enfermedad del suero se incluye en este grupo aunque rara vez está producida por fármacos.

- **Tipo IV:** Hipersensibilidad retardada o mediada por células T: No son mediadas por anticuerpos el antígeno interacciona directamente con los linfocitos fármaco específicos desencadenando una serie de procesos entre los que se incluyen la liberación de citocinas proinflamatorias y mecanismos citotóxicos, se producen pasadas 24-72 h de la exposición al fármaco. Ej: Dermatitis de contacto.

Manifestaciones clínicas de las reacciones alérgicas:

Las manifestaciones clínicas de las reacciones alérgicas varían desde las lesiones cutáneas (las más frecuentes), pasando por respiratorias, gastrointestinales, renales, hepáticas etc.

Lesiones cutáneas según frecuencia:

Más frecuentes:

- Erupción exantemática o morbiliforme.
- Urticaria y angioedema.
- Dermatitis de contacto.

Menos frecuentes:

- Exantema fijo medicamentoso.
- Dermatitis exfoliativa generalizada. (eritrodermia).
- Fotosensibilización.
- Eritema multiforme.

Infrecuentes:

- Síndrome de Stevens Johnson/ necrolisis epidérmica tóxica (Lyell)
- Erupción purpúrica.

Las lesiones cutáneas inducidas por fármacos resultan con frecuencia clínicamente indistinguibles de las manifestaciones cutáneas intercurrentes en enfermedades sistémicas. Se manifiesta especialmente en el caso de los exantemas o en enfermedades víricas o pacientes inmunocomprometidos (VIH) u oncológicos.

En el caso de los pacientes pediátricos el 80% de los remitidos para estudio alergológico son menores de 3 años, suelen presentar cuadros de exantema morbiliforme o urticaria generalizada tras ser tratados con antibióticos (generalmente betalactámicos) en el contexto de otitis, faringoamigdalitis, infecciones urinarias, etc. Resultando

indistinguible de las manifestaciones clínicas ocasionadas por la propia infección intercurrente.

Factores de riesgo en el desarrollo de las enfermedades alérgicas:

- La edad adulta es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades alérgicas.
- No se ha demostrado en la actualidad un factor genético.
- Las reacciones son más frecuentes en mujeres.
- Reacciones alérgicas previas.
- La infección por VIH aumenta el riesgo.
- El asma bronquial no es un factor de riesgo, si bien es un factor agravante en caso de producirse la reacción.

DIAGNÓSTICO:

Historia clínica: Fundamental, es la principal herramienta diagnóstica que disponemos en la actualidad para la correcta orientación del paciente con alergia a fármacos. La historia clínica debe ser ordenada, metódica y exhaustiva:

- I- Recoger las manifestaciones clínicas de la reacción que ha presentado el paciente, que órganos ha afectado, el tratamiento que precisó para la resolución del cuadro, la duración del episodio.
- II- Historia completa de los fármacos relacionados que ha recibido previo a la reacción.
- III- Motivo de la administración del fármaco.
- IV- Vía de administración, inicio y duración del tratamiento.
- V- Intervalo de tiempo entre la última de las tomas y la aparición de la reacción.
- VI- Fecha en la que aconteció el episodio.
- VII- Exposición posterior a otros fármacos.
- VIII- Impacto del cese del tratamiento.
- IX- Indicar si existe reacción con otros fármacos.

Fase aguda de la reacción: Historia clínica siguiendo las directrices anteriormente referidas, exploración física detenida con especial atención a la exploración dermatológica. Determinaciones analíticas: hemograma, bioquímica (fc. renal y hepática) y determinación de triptasa sérica.

Diagnóstico en la consulta de alergología:

El primer paso es realizar la historia clínica, tras la realización de la misma realizaremos la programación del estudio diagnóstico.

Diagnóstico in vivo de la alergia a fármacos:

En la actualidad disponemos de pruebas cutáneas: intraepidérmicas (prick test), intradérmicas, epicutáneas y pruebas de provocación controlada al fármaco.

Las pruebas se realizan dependiendo del mecanismo fisiológico sospechado en la producción de las reacciones alérgicas utilizándose los prick test (intraepidérmicas) e intradérmicas con lectura inmediata en caso de sospecharse mecanismo de hipersensibilidad tipo I (Ig E mediado)⁽⁷⁾; en cambio de sospecharse mecanismo tipo IV mediado por células T la prueba de elección será el parche epicutáneo o la intradérmica con lectura tardía.⁽⁸⁾

Las pruebas cutáneas han demostrado mayor rentabilidad y han sido más estudiadas en las reacciones producidas por betalactámicos.

Del resultado de las pruebas cutáneas, de los test de diagnóstico in vitro, en caso de disponerse de éstos para el fármaco implicado, y de los datos recogidos en la anamnesis va a determinarse la realización de la provocación controlada al fármaco en cuestión. La realización de estas pruebas requiere firma de consentimiento informado establecido por las unidades de alergia a tal efecto.

Indicaciones de provocación controlada:

- Excluir hipersensibilidad en los pacientes con una historia no sugestiva de alergia a medicamentos y en pacientes con sintomatología inespecífica.
- Descartar o confirmar tolerancia a pacientes alérgicos con fármacos con los que pudiera existir reactividad cruzada.
- Confirmación del diagnóstico en caso de historia sugestiva de hipersensibilidad con las pruebas in vivo e in vitro negativas o no concluyentes.

Contraindicaciones de la provocación controlada:

- Pacientes gestantes.
- Pacientes con patologías severas concomitantes, valorar beneficio-riesgo.
- Provocación con fármacos en desuso o sustancias de herbolario y similares que no tengan una eficacia contrastada.

- En caso de reacciones graves previas: Anafilaxia, Síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, vasculitis necrólisis epidérmica tóxica etc.

Diagnóstico de Alergia a medicamentos en pacientes pediátricos:

En los pacientes pediátricos, los betalactámicos y los AiNE's constituyen el motivo de consulta más frecuente con gran diferencia sobre el resto de los tratamientos, el procedimiento diagnóstico es similar al empleado en los adultos. En el caso de los AiNE's los test cutáneos tienen escasa rentabilidad diagnóstica, por lo que se realizarán test de provocación controlados.

TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES ALÉRGICAS:

En la fase aguda resulta fundamental el tratamiento de la anafilaxia: La anafilaxia es una reacción aguda generalizada, debida a la liberación sistémica súbita de los mediadores de los mastocitos y de los basófilos.

Se trata de un síndrome con una amplia variedad de mecanismos patogénicos, presentaciones clínicas y grado de intensidad, es esencial la rápida actuación dado que esta patología puede desencadenar un desenlace fatal.

En primer lugar una vez diagnosticada la anafilaxia en caso de que el paciente se encuentre en bipedestación se procederá de forma inmediata a adoptar una posición de Trendelenburg y se tomará una vía venosa periférica.

Tratamiento de primera línea:

Una vez establecido el diagnóstico de anafilaxia la siguiente premisa es plantearse si existe alguna contraindicación para el empleo de Adrenalina. En pacientes pediátricos se administrará adrenalina 1:1000 a dosis de 0.01 ml por cada Kg de peso, hasta una dosis máxima de 0.3 ml. Se administrará vía IM (ha demostrado ser más estable que la subcutánea), pudiendo repetirse la administración de ésta cada 15-20 minutos.

Se establecerán medidas de soporte, oxigenoterapia, Fluidoterapia y si existe obstrucción de la vía aérea superior se realizará intubación o traqueostomía si se precisa.

Tratamiento secundario:

- **Antihistamínicos:** Son útiles para prevenir la segunda oleada de mediadores, tan sólo disponemos de dexclorfeniramina para administración parenteral.
- **Esteroides:** Son de utilidad para prevenir la respuesta secundaria (de administrar metilprednisolona se administrará a dosis de 1-2 mg/ Kg de peso).

- **Broncodilatadores (Beta 2 agonistas):** En caso de asociar broncoespasmo persistente se utilizará salbutamol nebulizado 0.5% a dosis 0.02-0.03 ml/Kg.

Si la respuesta al tratamiento instaurado es ineficaz, se contactará con la UCI pediátrica para su inmediato traslado a esta unidad.

Periodo de observación:

Se deberá observar en medio hospitalario al paciente durante al menos 8 horas tras la resolución del cuadro, dada la posibilidad de la instauración de una anafilaxia bifásica. En cualquier caso sería recomendable un periodo total desde la recepción del paciente nunca inferior a 12 horas.

Recomendaciones al alta: Prohibición absoluta del fármaco y aquellos con los que pueda presentar reactividad cruzada. Se pautará tratamiento con antihistamínicos y corticoides durante al menos 72 horas. El paciente será derivado a la consulta de alergología para estudio⁽⁹⁾

Desensibilización consiste en la administración de dosis crecientes de la sustancia a la que el paciente es alérgico e inducir tolerancia por parte de las células efectoras. Este efecto es limitado puesto que sólo es eficaz durante la administración de la sustancia. Este procedimiento sólo está indicado cuando la vida del paciente está en peligro, dado que supone un alto riesgo.

Criterios de derivación a atención especializada:

- Historia clínica sugestiva de hipersensibilidad a fármacos.
- Precisar el fármaco al que el paciente es alérgico (sólo en caso de no existir alternativas).
- Necesidad de fármacos estructuralmente relacionados con el fármaco al que el paciente es alérgico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reaction. A critical review. JAMA 1975;234:1236-43.
- 2.- Rawlins M, Thomson W. Mechanisms of adverse drug reactions. Davies D, ed. Textbook of adverse drug reactions. New York Oxford University Press; 1991. P. 18-45.

- 3.- Vervloet D, Durham S. Adverse reaction to drugs. *BMJ* 1998; 316:1511-4.
- 4.- A Peláez Hernández, I.J Dávila González. Tratado de alergología. Ed Ergon 2007. Pag 1305.
- 5.- Alergológica 2005 . Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005.
- 6.- Gell P, Combs R. Clinical aspects of immunology. Blackwell science publ Oxford; 1964.
- 7.- Blanca M. Allergic reactions to penicillins. A changing world? *Allergy* 1995; 50: 777-82.
- 8.- Romano A, Quaratino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating non-immediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1186-90.
- 9.- Bobadilla González P, Prados Castaño MJ. Manual de alergia a medicamentos para profesionales de atención primaria. Ed por Menarini 2008. Pag 34-36.