

ALERGIA A DROGAS. EXPERIENCIA EN 771 PROCEDIMIENTOS

MARÍA CECILIA JURI, DIEGO S. FERNÁNDEZ ROMERO, BLAS LARRAURI,
ELOÍSA MALBRÁN, GABRIELA TORRE, ALEJANDRO MALBRÁN*Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica, Buenos Aires, Argentina*

Resumen Las reacciones de hipersensibilidad a drogas (RHD) son aquellas que se presentan clínicamente como alérgicas. Las mismas pueden involucrar o no un mecanismo inmunológico de lesión. Las RHD son frecuentes y en ocasiones pueden poner en riesgo la vida. Los pacientes con RHD a una droga repiten la reacción ante una nueva exposición, limitando el arsenal terapéutico y exponiendo al sujeto a drogas más caras y/o más tóxicas. La identificación de la droga responsable de una RHD es difícil cuando la historia clínica no es reciente u ocurrió en el contexto de múltiples drogas y enfermedades concurrentes. El diagnóstico puede establecerse por la historia clínica, pruebas cutáneas y desafíos progresivos a drogas. Describimos nuestra experiencia en 771 procedimientos, 331 pruebas cutáneas y 440 desafíos progresivos a drogas, con un 11% de pruebas positivas. Las manifestaciones de positividad fueron prurito, *rash*, urticaria, angioedema, rinitis, broncoespasmo, náuseas y anafilaxia. Todos respondieron efectivamente al tratamiento de rescate. Las pruebas con drogas, realizadas en un contexto correcto, son seguras y sirven para confirmar o descartar el diagnóstico en un paciente con sospecha de alergia a drogas.

Palabras clave: drogas, alergia, hipersensibilidad

Abstract *Allergy to drugs. Experience in 771 procedures.* Drug hypersensitivity reactions (RHD) are those that present clinically as allergic. They can or cannot involve an immunologic mechanism of lesion. They are frequent and, occasionally, life threatening. Patients with RHD repeat the reaction when they are re-exposed to the drug, limiting the therapeutic options and exposing them to more expensive and toxic drugs. It is difficult to identify the responsible drug when the reaction was not recent or when it occurred in the context of therapy with multiple drugs or confusing concurrent diseases. The diagnosis should be based on clinical history, followed by drug skin tests and drug provocation tests. We describe our experience in 771 procedures, 331 cutaneous and 440 drug provocation tests, 11% of them were positive. Positive symptoms included generalized pruritus, rash, urticaria, angioedema, rhinitis, bronchospasm, nausea and anaphylaxis. All the patients with positive tests had a good response to treatment. It can therefore be concluded that drug tests undertaken on individuals with suspected drug allergy, performed by experienced personnel and in controlled settings, are useful and safe to confirm drug hypersensitivity.

Key words: drugs, allergy, hypersensitivity

La Organización Mundial de la Salud define como reacción adversa a drogas (RAD) a aquella que resulta de una intervención relacionada al uso de un producto medicinal, que predice un riesgo frente a una futura administración, y que requiere tratamiento específico, alteración en el régimen de las dosis administradas o suspensión de la medicación. Las RAD pueden ser clasificadas como reacciones que pueden afectar a cualquier persona o tipo A y aquellas que afectan solamente a individuos susceptibles o tipo B. Las de tipo A son previsibles por su acción farmacológica y son dosis dependientes. Al resto de las RAD se las considera idiosincráticas, y son

menos habituales, no previsibles y no relacionadas con la farmacodinamia de la droga^{1,2}.

Las reacciones de hipersensibilidad a drogas (RHD) son aquellas RAD tipo B que semejan clínicamente alergia. Aquellas RHD en las que se demuestra un mecanismo inmunológico de lesión se definen como alérgicas, al resto se las conoce como pseudoalérgicas^{3,4}. Clínicamente se las clasifica como reacciones inmediatas y tardías. Las inmediatas ocurren dentro de la hora y hasta 6 horas después de la última administración de la droga, aunque típicamente ocurren dentro de la primera hora y después de la primera dosis. Las reacciones inmediatas se manifiestan como urticaria, angioedema, rinitis, broncoespasmo y *shock* anafiláctico, y en su mayoría son mediadas por activación del mastocito, ya sea en forma IgE dependiente o por degranulación directa (pseudoalergia). Otros ejemplos de mecanismos de reacciones

Recibido: 15-IV-2016

Aceptado: 25-X-2016

Dirección postal: María Cecilia Juri, Av. Pte. Roque Sáenz Peña 1160 1ro B, 1035 Buenos Aires, Argentina

e-mail: mceciliaj@yahoo.com.ar

inmediatas incluyen la acumulación de bradiquinina por inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, la activación del complemento por protamina, la alteración del metabolismo del ácido araquidónico por AAS y el broncoespasmo por beta bloqueantes. Las RHD tardías ocurren habitualmente luego de varios días de tratamiento y se asocian con un mecanismo patogénico dependiente de linfocitos T. La presentación más común es en forma de exantema maculopapular o urticariforme de aparición tardía y en forma menos frecuente, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, epidermolisis necrótica tóxica, eosinofilia con síntomas sistémicos o pustulosis aguda generalizada. Cada una de ellas utiliza un mecanismo de lesión diferente por linfocitos T⁴.

El estudio de pacientes con posibles reacciones de hipersensibilidad a drogas tiene varios objetivos. Primero, excluir hipersensibilidad en quienes presentan síntomas inespecíficos e historia poco sugestiva de alergia a drogas y segundo, establecer un diagnóstico de alta probabilidad de alergia a una droga. El tercer objetivo es proveer drogas farmacológica o estructuralmente diferentes y de uso seguro en un paciente con hipersensibilidad comprobada a una determinada medicación. Por último, excluir reactividad cruzada entre drogas químicamente relacionadas⁵.

El diagnóstico de RHD requiere una historia clínica detallada⁶ y uno o más de los siguientes procedimientos: estudios de laboratorio, pruebas cutáneas y desafíos progresivos a drogas (DPD)^{7, 8}. Ya sea porque las drogas actúan como haptenos y requieren unirse a proteínas para interactuar con el sistema inmune o porque los alérgenos involucrados son metabolitos de la droga madre o por otras razones aún no claras, las pruebas diagnósticas cutáneas solo han mostrado utilidad para un número pequeño de fármacos. En la mayoría de los casos, el diagnóstico definitivo requiere del DPD, que se define como la administración controlada de una droga, y reproduce cualquier manifestación clínica de hipersensibilidad, sin importar el mecanismo involucrado.

El objetivo de este trabajo es describir nuestra experiencia en 771 procedimientos diagnósticos realizados en pacientes con historia sugestiva de alergia a drogas, sus resultados y las reacciones adversas de las mismas.

Materiales y métodos

El estudio consistió en la revisión de todos los procedimientos para diagnóstico de hipersensibilidad por drogas realizados entre enero de 2003 y junio de 2014 inclusive.

En un grupo de pacientes (aquellos en los que se realizaron los procedimientos entre agosto de 2009 hasta la fecha de finalización) establecimos la probabilidad pre-test de reacción positiva al estudio, que se consideró alta si la reacción sospechada de hipersensibilidad se hubiera presentado dentro de las 24 horas de la última administración de la droga y la descripción de la reacción fuera consistente con el diagnóstico. Por el contrario, cuando no había relación temporal entre la reacción y la ingesta de la droga, cuando la descripción

de la reacción no sugería un mecanismo de hipersensibilidad o era vaga o inexistente, consideramos el pre-test como de baja probabilidad.

Los pacientes fueron entrevistados en una consulta de orientación en el consultorio. Allí se realizó la historia clínica de la reacción que motivó el estudio, se les explicó el procedimiento a realizar, sus riesgos y sus beneficios. Todos dieron su consentimiento informado para la realización del mismo y concurrieron a un nuevo turno en un establecimiento asistencial para su realización. El lugar del procedimiento fue siempre un centro con internación, diferente de acuerdo al año de realización y al lugar de domicilio del paciente. Todas las pruebas se realizaron al menos 4 a 6 semanas luego de la reacción que motivó la consulta⁴, bajo monitoreo permanente por un médico de nuestro equipo y con disponibilidad del equipamiento recomendado⁵.

Se excluyeron los que habían presentado reacciones cutáneas graves o con riesgo de vida, como vasculitis, necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis aguda generalizada. Asimismo, también excluimos a aquellos con enfermedades autoinmunes inducidas por drogas, con manifestaciones de hipersensibilidad órgano-específicas (citopenias, neumonitis, nefritis, hepatitis), con enfermedades cardiovasculares que contraindicaran el uso de adrenalina y a embarazadas⁵.

Se realizaron pruebas cutáneas en los que hubieran recibido alguna de las drogas que más comúnmente generan reacciones mediadas por IgE y de las que existe literatura que sostiene su utilidad diagnóstica: antibióticos beta-lactámicos, anestésicos locales, bloqueantes musculares, dipiridona, tetanol, insulina, corticoesteroides, derivados opioides, tropicamida, azul patente, látex, omeprazol, vitamina B12, progesterona, lotanoprost y dietiltoluamida⁹⁻¹¹. En todas las ocasiones se comparó la droga en estudio con un control negativo de solución salina y uno positivo de histamina 10 mg/ml. En los casos en los que las pruebas cutáneas a estas drogas resultaron negativas, se llevó a cabo el DPD.

Para todas las otras drogas se realizó de inicio el DPD, que consistió en la administración por vía oral – con excepción de la lidocaína, que se realizó en forma subcutánea – de dosis crecientes de la droga cada 30 minutos, hasta alcanzar la dosis habitual o hasta la aparición de alguna reacción. El esquema utilizado fue 1:10 000, 1:1000, 1:100, 1:50 y 1:1 de las dosis habituales en los desafíos orales y 1 y 2 ml subcutáneos de lidocaína clorhidrato al 2%. Luego de la administración de la última dosis, los pacientes quedaron bajo control por, al menos, dos horas. A los pacientes en los que el DPD resultó positivo, se les suministró 40 mg de meprednisona y 10 mg de cetirizina. En los casos de anafilaxia, definida como la aparición de síntomas que afecten a dos o más órganos diferentes, acompañado de dificultad respiratoria y/o colapso circulatorio, se le adicionó la aplicación intramuscular de 0.3 ml de adrenalina. Se previó, en caso de necesitarse, la repetición de la dosis adrenalina y la disponibilidad de expansores plasmáticos y equipo de resucitación. Todas las pruebas, incluyendo las cutáneas, se realizaron dentro de una institución, con fácil acceso a las áreas de cuidado intensivo. Los que no presentaron manifestaciones luego de dos horas de la última dosis fueron dados de alta, provistos de corticoides y anti-histamínicos de rescate, debiendo comunicarse telefónicamente frente a la aparición de reacciones tardías⁵.

Resultados

Se realizaron un total de 771 pruebas de alergia a drogas en 481 pacientes, 331 (43%) pruebas cutáneas y 440 (57%) DPD.

Ochenta y seis pruebas (11%) resultaron positivas, 50 (58%) cutáneas y 36 (42%) DPD. Dos con pruebas cutáneas positivas, refirieron síntomas sistémicos (prurito generalizado). Los pacientes con DPD positivos presentaron uno o más de los siguientes síntomas y signos: prurito generalizado en doce, urticaria en diez, eritema cutáneo en nueve, angioedema en cuatro, rinitis en dos, náuseas en uno y broncoespasmo en uno. Cuatro presentaron anafilaxia con leve dificultad respiratoria, ninguno de ellos tuvo hipotensión arterial asociada ni requirió internación en cuidados intensivos. En cuatro DPD positivos no se registraron en la historia clínica los síntomas correspondientes. Todos tuvieron una rápida respuesta al tratamiento de rescate.

Las drogas utilizadas en las pruebas cutáneas se listan en la Tabla 1 y las utilizadas en los DPD en la Tabla 2.

En 392 estudios determinamos la probabilidad pre test de reacción de hipersensibilidad, que fue alto en 167 (42.6%). De estas pruebas con pre test alto, resultaron positivas 46 (27.5%). Por otro lado, el 90% de los estudios positivos tenían pre test alto. De las pruebas que fueron positivas con pre-test bajos, dos fueron con etoricoxib en pacientes que habían tenido reacciones con AINES, uno con ibuprofeno, uno con cefalosporina cutánea y uno con cefalosporina oral, ambos con reacciones previas positivas a penicilina.

TABLA 1.– Test cutáneos para alergia a drogas

Droga	Nº Pacientes	Nº Tests positivos
Betalactámicos	178	33
Cefalosporinas	27	7
Lidocaína	93	0
Bloqueantes musculares	6	2
Dipirona	4	2
Tetanol	4	0
Dexametasona	4	0
Latex	2	2
Omeprazol	2	2
Placebo	2	0
Dietiltoluamida	1	1
Azul patente	1	1
Tropicamida	1	0
Morfina	1	0
Yodo	1	0
Vitamina B12	2	0
Progesterona	1	0
Insulina	1	0
Lotanoprost	1	0
Corticotropina	1	0

TABLA 2.– Desafíos progresivos a drogas

Droga	Nº Pacientes	Nº Tests positivos
Betalactámicos	127	13
Cefalosporinas	21	7
Lidocaína	93	2
Etoricoxib	93	3
AINES	59	9
Macrólidos	9	1
Paracetamol	8	2
Tramadol	4	0
Bactrim	3	0
Ciprofloxacina	2	0
Metronidazol	2	0
Corticoides	2	0
Antihistamínicos	2	0
Levotiroxina	2	0
Allopurinol	1	1
Indometacina	1	0
Yectafer	1	0
Azulfidine	1	0
Nitrofurantoina	1	0
Teicoplanidina	1	0
Diazepam	1	0
Sertralina	1	0
Nimesulida	1	0
Minociclina	1	0
Dapsona	1	0
Ibandronato	1	0
Gentamicina	1	0

Discusión

Las reacciones de hipersensibilidad a drogas son aquellas que se presentan, clínicamente, como alérgicas. Las que ocurren rápidamente después de la última dosis de una droga son la consecuencia de la degranulación, mediada por IgE o en forma directa, de los mastocitos. La liberación de histamina y otros mediadores preformados son los responsables de la aparición de prurito, urticaria y angioedema, contracción del músculo liso y vasodilatación. Por otro lado, las reacciones tardías ocurren, en sus diferentes versiones, por activación de distintas sub-poblaciones de linfocitos T^{3,12}.

Hasta a un 5% de los pacientes hospitalizados pueden verse afectados por RHD, que pueden ser graves e incluso exponer a riesgo de vida¹². En el caso particular del paciente internado o en anestesia general, la multiplicidad de drogas que recibe hace imposible la identificación clínica de la droga responsable y requiere de un trabajo diagnóstico especializado. La sistemática para diagnosticar hipersensibilidad a una droga debe incluir

una historia clínica detallada en búsqueda de una o más drogas más frecuentemente responsables y pruebas de alergia, cutáneas y/o DPD, que se consideran el estándar de oro para confirmar o descartar el diagnóstico de hipersensibilidad⁵.

En el estudio de Messaad y col.¹³ sobre 1372 estudios, el 17.6% fueron positivos, mientras que en el estudio de Aun¹⁴, de 243 desafíos, un 4.1% resultó positivo y un 1.6% presentó resultados poco concluyentes. Estos trabajos resaltan la importancia de un diagnóstico de alergia a drogas adecuado, dado que la mayoría pudo utilizar las drogas que necesitaba evitando menor eficacia, mayores costos y/o eventos adversos.

En nuestro estudio, el porcentaje de pruebas positivas fue del 11%, descartando hipersensibilidad a drogas en alrededor de un 90% de pacientes que se sospechaban alérgicos, y eliminando la necesidad de evitar dichas medicaciones en un futuro. El caso de la penicilina ha sido sujeto de particular estudio por nuestro grupo, ejemplificando el uso de vancomicina como alternativa más cara y tóxica¹⁵. De hecho, la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología (AAAAI) recomienda no realizar un abuso de antibióticos no betalactámicos en pacientes con historia de alergia a la penicilina sin una apropiada evaluación previa, ya que el 90% de éstos no son realmente alérgicos y pueden recibir estos antibióticos en forma segura. Los pacientes etiquetados como alérgicos a penicilina son tratados con drogas alternativas con mayores costos, hospitalizaciones más prolongadas y mayor probabilidad de desarrollar complicaciones como infecciones con organismos resistentes. Identificando a esta gran mayoría de pacientes que pueden recibir betalactámicos en forma segura podrían indicarse antibióticos más apropiados, mejorando la evolución clínica¹⁶.

Hay que considerar que el porcentaje de pruebas positivas en nuestro estudio incluye casos desafiados con drogas alternativas a las que habían generado la reacción, como es el de los DPD con etoricoxib en los pacientes con hipersensibilidad a AINES, los cuales resultaron negativos en más de un 97% de las veces. Si uno excluye estos últimos pacientes del análisis global, por la baja frecuencia de reacción cruzada entre AINES selectivos y no selectivos, nuestro porcentaje de positividad sería más cercano al de Messaad¹³.

Es importante tener en cuenta la relevancia encontrada en los antecedentes y la historia clínica del paciente. En nuestro caso, en un grupo de pacientes evaluados, el 90% que tuvo pruebas positivas tenía un pre-test alto, al igual que en el estudio de Messaad¹³, en aquellos con pruebas positivas tenían historias clínicas más sugestivas de alergia que aquellos con DPD negativos. Sin embargo, muchos sujetos no recuerdan la historia, les fue referida por la madre cuando eran pequeños o la copia de la historia clínica en papel que traen es incompleta, haciendo imposible una buena valoración de la misma. Estos son

ocasionalmente positivos en los estudios, haciendo imposible la determinación del riesgo sobre la única base de la historia clínica sin realizar las pruebas confirmatorias. Otros, los casos más complejos y desafiantes, tuvieron reacciones en el contexto de múltiples drogas, estando gravemente enfermos o en el quirófano, con una clínica sutil y confusa.

Los DPD pueden ser falsamente negativos en algunos pacientes en los que la reacción ocurrió mucho tiempo antes de la evaluación (desensibilización espontánea), llevando a un riesgo teórico de que algunos de estos pacientes se vuelvan a sensibilizar luego de la re-exposición a la droga¹⁷. Este riesgo fue estudiado especialmente con la penicilina, con un único estudio en adultos, que no muestra un riesgo de re-sensibilización luego de recibir 3 cursos de tratamiento con penicilina¹⁸. En nuestro caso, no hemos realizado un seguimiento formal a nuestros pacientes, pero no tenemos registradas consultas con DPD negativos que hayan presentado problemas ante la re-exposición a la droga probada. En el caso de historias de RHD muy sugestivas y DPD negativo, se aconseja repetir las mismas en 4 semanas⁴.

En nuestra experiencia, y bajo las condiciones adecuadas, es decir, en un medio protegido y con la supervisión permanente de un médico especialista, las pruebas de alergia a drogas resultan seguras. Las manifestaciones más frecuentes en aquellos con pruebas positivas fueron las cutáneas, leves y aisladas, y respondieron satisfactoriamente al tratamiento con antihistamínicos y corticoides. Aunque el 0.5% de los pacientes testeados presentó anafilaxia, la misma fue rápidamente controlada con las drogas habituales y en ningún caso fue de extrema gravedad. El alerta permanente y tratamiento temprano de las reacciones adversas son una parte crítica de estos estudios.

Nuestros resultados resaltan la utilidad de las pruebas de diagnóstico de la hipersensibilidad a drogas para la búsqueda de opciones terapéuticas alternativas apropiadas para los pacientes en riesgo.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. WHO. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. *Tech Rep Ser WHO* 1972; 498: 1-25.
2. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drugs reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-9.
3. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24.
4. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420-37.
5. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. (for ENDA, and

- the EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity). Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: General considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-63.
6. Demoly P, Kroph R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy* 1999; 54: 999-1003.
 7. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45-51.
 8. Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002; 57 (Suppl. 72): 73-60.
 9. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013; 68: 702-12.
 10. Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy* 2008; 63: 148-55.
 11. Patel A, Bahna SL. Immediate hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115: 178-82.
 12. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Cur Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 305-10.
 13. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004; 140: 1001-6.
 14. Aun MV, Bisaccioni C, Garro LS, et al. Outcomes and safety of drug provocation tests. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32: 301-6.
 15. Malbran A, Yeyati E, Rey GL. Alergia a penicilina, ¿verdad o consecuencia? *Medicina (B Aires)* 2007; 67: 522-3.
 16. Don't overuse non-beta lactam antibiotics in patients with a history of penicillin allergy, without an appropriate evaluation. En: <http://www.choosingwisely.org/clinician-lists/american-academy-allergy-asthma-immunology-non-beta-lactam-antibiotics-penicillin-allergy>; consultado el 20/9/2016.
 17. Bernstein IL, Gruchalla RS, Lee RE, Nicklas RA, Dykewicz MS. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 665-700.
 18. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Lack of penicillin re-sensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med* 2002; 162: 822-6.

Hay más trabajo en interpretar las interpretaciones que las cosas, y más libros sobre los libros que sobre otro tema. No hacemos más que glosarnos mutuamente. Todo pulular de comentarios, pero de autores hay gran escasez. El principal y más famoso saber de nuestros siglos, ¿no consiste en entender a los sabios ¿No es tal el fin común y último de nuestros estudios? Nuestras opiniones se escalonan y cada una sirve de sostén a la siguiente. Vamos ascendiendo de grado en grado y a veces ocurre que gana más honor quién no tiene otro mérito que haber sobrepasado en un jeme al que le precedió.

Michel de Montaigne (1533-1592)

Ensayos (1580-1588). Acerca de tres distintos tratos. Libro III, XIII, p 234.
Traducción de Juan G. de Luaces. Buenos Aires: Hyspamérica, 1984.